

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

796 N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christian JEANNETON

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 17 Septembre 1933, à Le Blanc (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 1958

ETUDE DES PERTURBATIONS IONIQUES ET METABOLIQUES DANS L'EPILEPSIE

TRAVAIL DE LA CLINIQUE NEURO-PSYCHIATRIQUE
DU VAL-DE-GRACE

PROFESSEUR AGRÉGÉ R. COIRAULT

Président : M. MICHAUX, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : JEANNETON

Prénom : CHRISTIAN

Date de soutenance : 7 juillet 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

JEANNETON (CHRISTIAN)
— Etude des perturbations
ioniques et métaboliques dans
l'épilepsie. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1958, in-8°, x-216 p.,
10 fig., 4 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

JEANNETON (CHRISTIAN)
— Etude des perturbations
ioniques et métaboliques dans
l'épilepsie. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1958, in-8°, x-216 p.,
10 fig., 4 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

JEANNETON (CHRISTIAN)
— Etude des perturbations
ioniques et métaboliques dans
l'épilepsie. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1958, in-8°, x-216 p.,
10 fig., 4 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

JEANNETON (CHRISTIAN)
— Etude des perturbations
ioniques et métaboliques dans
l'épilepsie. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1958, in-8°, x-216 p.,
10 fig., 4 sch.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christian JEANNETON

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 17 Septembre 1933, à Le Blanc (Indre)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 1958

ETUDE DES PERTURBATIONS
IONIQUES ET METABOLIQUES
DANS L'EPILEPSIE

TRAVAIL DE LA CLINIQUE NEURO-PSYCHIATRIQUE
DU VAL-DE-GRAVE

PROFESSEUR AGRÉGÉ R. COIRAULT

Président : M. MICHAUX, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
Baudelocque	N...
Port-Royal	VARANGOT (J.)
Tarnier	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	LELONG (M.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	FÉY (B.)
Clinique urologique (Cochin)	DJOURNO (A.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	GIROUD (A.)
Embryologie	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	VERNE (J.)
Histologie	DEPARIS (M.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	DESOILLE (H.)
Médecine du Travail	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine légale	GALLIARD (H.)
Parasitologie	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	LENÈGRE (J.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	N...
Pathologie médicale	GARCIN (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie et matière médicale	BINET (L.)
Physiologie	BARGETON (D.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DOGNON (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	PATEL (J.)
Technique chirurgicale	BROUET (G.)
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.	MM.
Anatomie	Anesthésiologie . VOURC'H (G.)
CABROL (C.)	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
COUINAUD (C.)	Bactériologie
OLIVIER (G.)	BARBIER (P.)
Anatomie	CHRISTOL (D.)
GAUTHIER-VILLARS	TOURNIER (P.)
(Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>	
pathologique	Biochimie
BUSSEY (F.)	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
GOUYGOU (Ch.)	médecine
ORCEL (L.)	POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
PAILLAS (J.)	SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	DENOX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COIJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
Obstétrique . . .	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie . .	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . . .	BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie- Puériculture . . .	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . .	LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo- Phtisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . . .	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
Clinique médicale	HAGUIENEAU (J.) <i>pr. s. ch</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	CONTE (M.)		KUSS (R.)
	DOMART (A.)	Clinique urologique . . .	
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*En témoignage de ma gratitude et de ma
profonde affection.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON MICHAUX

Professeur de la Chaire de Clinique Psychiatrique Infantile
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de la Salpêtrière

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de notre thèse.*

Hommages respectueux.

A NOS JUGES

A NOTRE MAITRE

LE MÉDECIN COMMANDANT R. COIRAULT

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Médecin-Chef du Service de Neuro-Psychiatrie
de l'Hôpital Militaire d'Instruction du Val-de-Grâce

Qui nous a confié le sujet de cette thèse.

*Grâce à son enseignement, à ses conseils
bienveillants et à la confiance qu'il nous a
témoignée pendant une année passée dans
son service, nous lui devons d'avoir mené
à bien ce travail.*

*En témoignage de notre respectueuse gra-
titude.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT V. GIRARD

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

*Nous le remercions de ses conseils et de
sa bienveillance à notre égard.*

A MESSIEURS LES ASSISTANTS
DU SERVICE DE NEURO-PSYCHIATRIE
DU VAL-DE-GRACE

A TOUT LE PERSONNEL SOIGNANT
DU SERVICE DE NEURO-PSYCHIATRIE
DU VAL-DE-GRACE

NOUS TENONS A REMERCIER TOUT PARTICULIÈREMENT

MADAME LE DOCTEUR J. CASTETS

MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL B. ALDHUI

*Qui nous ont vivement encouragé dans
l'élaboration de ce travail.*

• Introduction

« La question de la pathogénie de l'épilepsie reflète les tendances contemporaines de la médecine, beaucoup plus curieuse aujourd'hui de modifications humorales, de biochimie et de biophysique que d'anatomie pathologique. »

PH. PAGNIEZ

Ce que nous savons aujourd'hui de la comitialité résulte de l'apport au cours des siècles de l'observation clinique minutieuse, associée depuis cinquante ans environ aux progrès de la physiologie, de la physico-chimie, de l'anatomie pathologique et enfin, depuis 1929, à l'introduction de l'électro-encéphalographie par BERGER.

La réunion des données recueillies a permis de lever en grande partie le voile recouvrant les causes des crises comitiales et, dans certains cas, de traiter plus rationnellement la maladie.

Mais si nous connaissons mieux actuellement les multiples manifestations cliniques et les étiologies possibles de l'épilepsie, si nous pouvons déterminer l'origine corticale ou diencéphalique des différentes crises (GASTAUT), il n'en reste pas moins que sa pathogénie demeure toujours obscure.

Chacune des techniques citées est impuissante à elle seule à construire un mécanisme intime de la crise sous quelque aspect qu'elle se présente. Si une lésion décelable par l'anatomie pathologique peut créer l'épilepsie, il n'en est pas moins vrai que chez de nombreux individus, on ne trouve pas de modifications histologiques et que d'autre part, n'importe quel homme normal peut déclencher une crise sous l'influence du cardiazol et du bémégride par exemple, ou tout simplement par modifications métaboliques (hypoglycémie, Basedow) ou encore par électro-choc.

De plus, l'étude E.E.G. — mettant par conséquent en évidence l'activité électrique du cerveau — nous montre (DELMAS-MARSALLET)

que, chez les épileptiques entre les crises, existe une perturbation constante d'un mécanisme rendant impossible chez l'individu normal les additions trop fortes de potentiels déclenchant les crises.

Nous sommes donc amenés à penser que la pathogénie de l'épilepsie ne nous sera pas révélée par l'étude d'un phénomène purement local, mais par celle de phénomènes généraux à retentissement cérébral ou par une cause locale donnant des manifestations généralisées au système nerveux.

Or l'étude de ces phénomènes généraux réside dans la compréhension plus complète de la cellule, de son métabolisme particulier et des actions diverses modifiant la vie cellulaire (intervention des hormones par exemple).

Il nous semble donc — et c'est là notre hypothèse de départ — qu'il y a peut-être, sous une influence à déterminer pour chaque épileptique, un dysmétabolisme de la cellule nerveuse.

Le métabolisme de la cellule nerveuse

Il s'agit d'un problème fort complexe et à l'heure actuelle il n'est encore pas possible d'avoir une vue synthétique simple de cette question capitale.

Il nous paraît cependant souhaitable d'analyser les faits essentiels. Ils vont être centrés :

- 1° *Sur le rôle des électrolytes* au niveau de la cellule nerveuse, précisé depuis les travaux essentiels de COLE et CURTIS, de GRUNDFEST, de HODGKIN et KATZ, de COOMBS, de ECCLES, de FESSARD, de MONNIER, etc.
- 2° *Sur l'importance de substances considérées comme médiateurs chimiques, l'acétylcholine, la noradrénaline et l'adrénaline.* Il nous paraît enfin nécessaire d'évoquer la *sérotonine* dont le rôle paraît considérable. On ne saurait retenir tous les travaux (ceux récents de BURGEN et MAC INTOSH, de NACHMANSOHN et MACHADO, de FELDBERG, de WILSON et ALTAMIRANO, de KEYNES, de VON EULER sur l'acétylcholine et la noradrénaline, ceux de RAPPORT, de BRODIE, de SHORE, de QUESTEL, de ROTHLIN, de BUSCAINO, etc. sur la sérotonine).
- 3° *Sur l'importance du métabolisme de la cellule nerveuse,* et les travaux nombreux qui ont fait suite aux premières recherches de l'Allemand THUCHIDUM à partir de 1874, sans oublier cependant les pionniers français tels que DE FOURCROY, VAUQUELIN, COUERBE, FRÉMY, GOBLEY. Mais depuis quelques années, la neurochimie prend une importance croissante et les travaux sont fort nombreux (PAGE, GÉRARD, THANNHAUSER et SCHMIDT, BRANTE, STICKLAND, ASBOE-HANSEN, PETERS, BUSCAINO, etc.) (1).

(1) Nous n'envisagerons pas les corrélations électro-encéphalographiques liées au métabolisme cérébral. La *Société d'E.E.G. de Langue Française* (juin 1958) consacre une grande partie de ses travaux à ces problèmes (TAYEAU et NEUZIL,

La cellule nerveuse contient :

- d'une part, des substances organiques : glucides, protides, lipides, et les produits intermédiaires et terminaux de leur métabolisme (CO_2 — OH_2 — NH_3);
- d'autre part, des enzymes ;
- enfin des substances inorganiques et tout particulièrement des cations K^+ , Na^+ , Ca^{++} et Mg^{++} , dont le rôle dans l'activité de la cellule nerveuse est essentiel.

De nouvelles méthodes, des microtechniques ont permis ces dernières années de préciser la vie de la cellule nerveuse.

La plus grande part des travaux a trait à l'investigation intracellulaire (GRUNDFEST, COOMBS, ECCLES, etc.). Les études ont été centrées non seulement sur les potentiels intra-cellulaires, mais aussi sur les modifications de ces potentiels pendant et après un courant passant à travers des microélectrodes intra-cellulaires.

* *

I. — Les électrolytes et les échanges membranaires

CAJAL a soutenu le concept aujourd'hui admis que le système nerveux est composé d'unités de cellules nerveuses. Les connections fonctionnelles entre les cellules nerveuses, ou neurones, sont dues à des *contacts* et non à une continuité dans un syncytium fonctionnel, comme le voulait la théorie réticulaire de GERLACH et GOLGI.

Ces connections fonctionnelles sont les *synapses* (SHERRINGTON, 1897).

Le comportement de l'ensemble du système nerveux est la somme et l'intégration de chacune des myriades de cellules nerveuses. Ce comportement est défini à tout moment par les deux stades possibles de chaque cellule : *activité* ou *repos*.

La *structure* des cellules nerveuses a fait l'objet de travaux remarquables. Grâce au microscope électronique (PALADE et PALAY, 1956 ; WYCKOFF et YOUNG, 1956), il est possible de voir l'existence de boutons synaptiques séparés de la membrane par une fente synaptique d'une largeur de 10^{-7} mm.

FAURE, CADILHAC et RIBSTEIN, ROHMER, WACKENHEIM et KURTZ, etc.). Retenons la phrase de CADILHAC et RIBSTEIN : « Le type même des anomalies E.E.G. n'apporte qu'une indication relative dans le sens de la perturbation biologique et clinique. »

La membrane elle-même a environ 50 Å d'épaisseur. A l'intérieur de la bosse synaptique contenant les boutons synaptiques, il y a de nombreuses vésicules ainsi que des mitochondries témoignant d'une grande activité métabolique et contrastant avec l'absence de vésicules et la rareté des mitochondries dans le cytoplasme sous-jacent.

Selon ECCLES, les vésicules peuvent être considérées comme contenant des substances chimiques responsables de la transmission à travers la jonction synaptique. Selon HYDEN (1943), les réponses électriques immédiates et les actions spécifiques des substances chimiques intermédiaires sont dues à des *phénomènes de surface*, tandis que les structures profondes concernent les processus de récupération métabolique, de construction protéique, etc.

Par analogie avec la membrane de la plaque motrice de la jonction neuro-musculaire (KUFFLER, 1943; FATT et KATZ, 1951; CASTILLO et KATZ, 1954-1955), il est probable que la membrane présynaptique a des propriétés telles, qu'elle est sensible à la substance transmettrice et capable de répondre à une impulsion. L'étude des mécanismes membranaires fait appel à la technique des micro-électrodes intra-cellulaires de GRUNDFEST (1955) : la surface de la membrane est traversée par un fin tube de verre d'un diamètre de 0.5 à 1 μ , rempli habituellement d'une solution salée et ayant une résistance de 10 à 20 M Ω .

LES CONSTANTES ELECTRIQUES A LA SURFACE MEMBRANAIRE

1) LE POTENTIEL DE LA MEMBRANE d'un neurone moteur est de — 70 mV (entre — 60 et — 80). COOMBS trouve les mêmes potentiels pour la membrane somatique et pour la membrane de l'axone. De plus, si l'on altère la composition ionique du neurone par une injection électrophorétique d'ions (COOMBS, 1955), des changements considérables dans le potentiel de membrane apparaissent. Une déplétion en ions K^+ s'accompagne toujours d'une chute pouvant atteindre — 30 mV. L'injection d'un anion diffusible tel que Cl^- , provoque aussi une dépression temporaire du potentiel, ne dépassant pas — 10 mV avec un retour à la normale en deux à trois minutes.

2) LA RÉSISTANCE MEMBRANAIRE (en employant des courants dans une micro-électrode) peut être évaluée entre 0.4 M Ω et 1.3 M Ω , 0.8 M Ω ($\Omega = 10^9$ ohms) étant une valeur moyenne raisonnable selon COOMBS.

3) LA CAPACITÉ DE LA MEMBRANE a enfin été appréciée; selon ECCLES, elle est de 3×10^{-9} Farad.

Le fait fondamental

Il paraît admissible que les changements dans le potentiel de membrane de la cellule nerveuse soient *entièrement attribuables à des mouvements ioniques à travers la membrane*. La cellule et la fibre nerveuse sont entourées d'une membrane semi-perméable chargée *positivement à l'extérieur, négativement à l'intérieur*. Sous l'action d'un stimulus extérieur, la perméabilité aux ions s'accroît ; la résistance membranaire diminue. Il y a dépolarisation et négativation de la surface extérieure, et production d'un *courant* qui se déplacera le long de la fibre (COLE et CURTIS, 1939).

Cette source électro-motrice est liée aux gradients de concentration ionique. NACHMANSOHN, utilisant des ions marqués, a montré que les ions K^+ et Na^+ sont en mouvements continuels à travers la membrane des axones. Il s'agit d'un *équilibre dynamique*.

Le potentiel d'action dépend de l'entrée très rapide de Na^+ et de la sortie, dans un deuxième temps, de K^+ (HODGKIN, HUXLEY). Ces brusques variations sont fonction de la perméabilité de la membrane.

La concentration en K_i (2) est au moins vingt fois plus forte que celle de K_e , tandis que Na_e est nettement supérieur dans le sang et le liquide rachidien, par rapport aux taux évalués dans la cellule. C'est pourquoi, au repos, nous observons des gradients importants à travers la membrane cellulaire.

Nous pouvons retenir les chiffres suivants :

<i>Milieu extra-cellulaire</i>	<i>Milieu intra-cellulaire</i>
Na^+ : 136 - 142 mEq	12 à 15 mEq
K^+ : 4,6 - 5 mEq	150 à 160 mEq
Cl^- : 125 mEq	9 mEq

Il est généralement admis que les mouvements des ions à travers la membrane ont lieu selon deux mécanismes :

- 1° *Un mouvement de diffusion ;*
- 2° *Un mouvement forcé, thermo-dynamique, à partir de l'énergie métabolique.*

Il paraît évident qu'avec une concentration de même ordre des deux côtés de la membrane, le nombre des ions traversant celle-ci

(2) Na_i = intra-cellulaire ; — Na_e = extra-cellulaire ; — K_i = intra-cellulaire ; — K_e = extra-cellulaire.

sera moindre au maximum de son potentiel qu'à son minimum (*up hill et down hill*, ECCLES).

Ainsi pour l'ion Cl^- , suivant les concentrations en dedans et en dehors, il y aura des différences variables. A un stade de potentiel de repos (*resting potential*), nous aurons par exemple (ECCLES) :

$$E_{\text{Cl}} = -70 \text{ mV}$$

selon la formule :

$$\frac{\text{Cl intra-cellulaire}}{\text{Cl extra-cellulaire}} = E_{\text{Cl}} \text{ (en mV)}$$

suivant l'équation de NERNST (à 38°C) :

$$E_{\text{Cl}} : 61,5 \log. 10 \frac{\text{Cl}_i}{\text{Cl}_e}$$

Si la différence de concentration est sept fois moindre, le potentiel d'équilibre sera seulement de -52 mV et il y aura alors une chute de gradient vers l'extérieur de $\text{Cl}^- = 18 \text{ mV}$.

Pour l'ion K^+ , $E_{\text{K}} = -90 \text{ mV}$. Pour $E_{\text{K}} = -70 \text{ mV}$, il y aura une chute de gradient vers l'extérieur de $\text{K}^+ = 20 \text{ mV}$. Le potentiel électrique pour Na^+ va être en sens inverse de K^+ .

Ainsi les travaux de HODGKIN et coll., de KEYNES et coll. nous montrent que, lors du passage de l'influx nerveux, K_i sort de la cellule, diffuse rapidement dans le milieu extra-cellulaire et Na_e pénètre dans cette cellule. A ce moment, cette dernière est dite « dépolarisée », tandis que son excitabilité a diminué (H. et G. LABORIT).

Les mouvements ioniques de cette première phase se situent donc dans la direction des gradients de concentration. C'est pourquoi *ils ne requièrent aucune énergie*. Par contre, durant la période de « repolarisation » cellulaire (H. et G. LABORIT) (mise en charge potassique), suivant immédiatement le passage de l'influx nerveux, Na^+ qui a pénétré dans la cellule est activement rejeté hors d'elle, les ions K^+ étant réabsorbés. Puisque cette seconde phase s'opère contre le gradient électronique, elle *demande une provision d'énergie qui lui sera fournie par le métabolisme oxydatif cellulaire*.

Apparaît ainsi la nécessité d'entretenir le fonctionnement de la « pompe à Na » (*pumping out of Na ions*, de HODGKIN), évitant une fuite continuelle de K_i et permettant la conservation des gradients ; cet entretien nécessite donc un apport constant d'énergie, fourni par l'activité métabolique cellulaire, dominé par le métabolisme des hydrates de carbone.

De plus, KREBS et coll. démontrent, sur des coupes de cerveau de cobaye, l'utilité non seulement d'un milieu riche en glucose et oxygène, mais aussi l'adjonction à ce milieu de *glutamate* (ou d'*aspartate* que le cerveau transforme en glutamate), car il semble que cet acide aminé et K^+ suivent les mêmes destinées lors de la restitution intra-cellulaire du K^+ . Des travaux nombreux, dont ceux de SILBER (1940), de LEWIS (1952), ont montré l'importance des acides aspartique et glutamique, de la taurine et l'alanine. C'est ainsi que la balance en aspartate et en glutamate représente chez les invertébrés les deux tiers du taux de K^+ dans le nerf.

Ainsi peut-on résumer le problème de ces échanges ioniques :

— A la phase de repos, K^+ est intra-cellulaire et Na^+ extra-cellulaire. La membrane est polarisée.

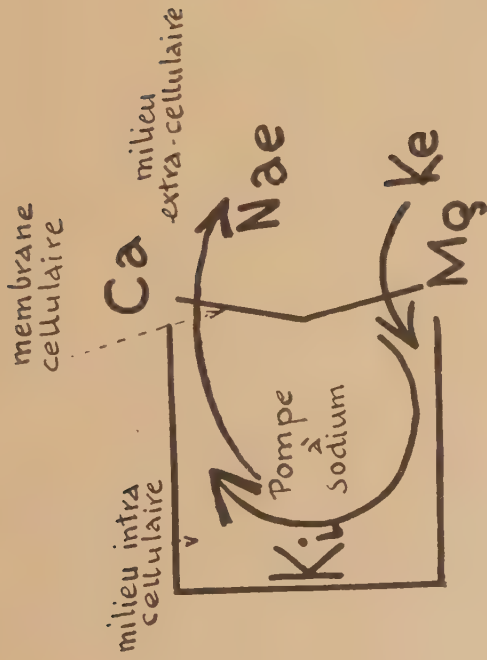
— A la phase d'activité, Na^+ entre dans la cellule et K^+ sort de la cellule. La membrane est dépolarisée.

Pour revenir au stade de repos, il faut une extrusion active de Na^+ , grâce à l'activité métabolique (pompe à sodium). Il paraît d'ailleurs vraisemblable que la pompe à potassium est couplée avec la pompe à sodium (HODGKIN et KEYNES, 1955). Pour que cette activité de la pompe soit satisfaisante, il faut un métabolisme cellulaire intact. D'ailleurs, l'anoxie provoque une chute rapide du potentiel membranaire de la cellule nerveuse (VON HARREWELD, 1946 ; LLOYD, 1953).

GRUNDFEST, KAO et ALTAMIRANO (1954) ont postulé que l'activité de la pompe à sodium détermine le potentiel de membrane, en s'appuyant sur des expériences basées sur des micro-injections dans des axones géants : la distribution des ions est fonction du potentiel de membrane selon l'équation de NERNST. C'est la pompe à sodium qui règle finalement la répartition des ions K^+ et Na^+ . Il faut bien qu'il y ait un tel mécanisme, qui doit répondre à la simple diffusion ionique malgré la résistance membranaire, diffusion qui finalement emplit la cellule en Na^+ et provoquerait son atonie par dépolarisation.

Il existe ainsi un véritable *système auto-régulé*.

LABORIT, COIRAULT et GUIOT ont montré que c'est parce que le métabolisme cellulaire aboutit à la libération constante d'ions H^+ échangés par la cellule avec des ions K^+ pris au milieu extra-cellulaire, que sa charge ionique se maintient et qu'elle s'oppose au nivellement thermo-dynamique qui tend à égaliser les concentrations ioniques par une diffusion des ions Na^+ extra-cellulaires vers l'intérieur de la cellule et des ions K^+ intra-cellulaires vers les espaces extra-cellulaires.

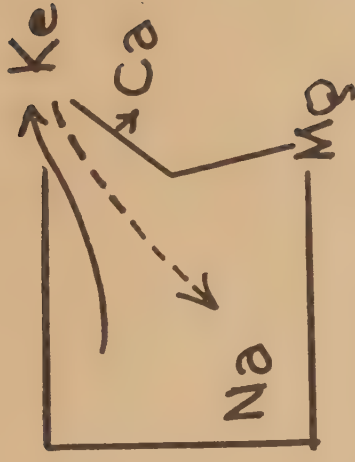


REPOLARISATION = REPOS

SORTIE active de Na^+ par l'activité métabolique (pompe à sodium) : accumulation d'énergie.

RENTREE de K^+ : augmentation du potentiel membranaire (Ca^{++} et Mg^{++}) ; augmentation de l'excitabilité.

Si Na^+ a été rejeté : augmentation du rapport K^+/Na^+ .



DEPOLARISATION = ACTIVITE

RENTREE de Na^+ dans la cellule.

SORTIE de K^+ dans le milieu extra-cellulaire : décharge d'énergie ; baisse du potentiel membranaire (perte de Ca^{++} , Mg^{++} compensant plus ou moins cette perte).

Si Na^+ n'est pas rejeté : baisse de l'excitabilité ; baisse du rapport K^+/Na^+ .

La cellule vivante et la cellule nerveuse en particulier, fonctionnent comme un *système auto-régulé*.

La perméabilité membranaire règle en effet les échanges entre les milieux intra et extra-cellulaires.

Elle gouverne donc l'intensité du métabolisme.

Mais c'est ce métabolisme qui règle sa polarisation, donc la perméabilité de la membrane, puisque c'est lui qui maintient l'inégalité spécifique des concentrations ioniques intra et extra-cellulaires, en rejetant le sodium et en réintégrant le potassium. En effet, cette réintégration de K^+ se fait en échange d'ions H^+ , résultat des phénomènes d'oxydo-réduction intra-cellulaire.

Toute dépolarisation, si elle demeure dans les limites physiologiques, rendra la membrane plus perméable, intensifiera les échanges et les processus métaboliques. Cette augmentation de l'intensité métabolique assurera à son tour un rétablissement de la polarisation membranaire et de l'équilibre ionique primitif, jusqu'au moment où l'accroissement de cette polarisation diminuera la perméabilité, donc les échanges, et réduira l'intensité des processus métaboliques.

Inversement, toute diminution de la perméabilité membranaire diminuant les échanges, donc le métabolisme, facilitera la dépolarisation, tendant par là à augmenter la perméabilité membranaire et les échanges.

LE ROLE DES IONS Ca^{++} et Mg^{++}

On sait que leurs taux sont particulièrement importants dans le tissu nerveux. Ce taux est d'autant plus élevé que le tissu est plus riche en lipoides.

Nous retrouvons des fonctions analogues à celles que l'on rencontre pour la contraction musculaire.

a) Ca^{++}

Sur le plan de la cellule, il est difficile d'apprécier exactement les taux réels de calcium. Il existe sous forme ionisée, mais aussi lié en grande partie aux protéines et aux phospho-lipides se trouvant à la surface membranaire.

Il paraît certain aujourd'hui que, plus qu'aucun autre ion, Ca^{++} est nécessaire pour préserver la perméabilité sélective de la membrane. BRINK, BRONK et LARRABÉE, ARVANITAKI, MONNIER, FESSARD ont étudié l'effet de Ca^{++} sur divers types de nerfs et ont montré qu'une baisse de Ca^{++} membranaire s'accompagnait d'une hyper-irritabilité,

d'une activité spontanée et d'une augmentation de la respiration de repos, comme si un travail plus intense devait être fourni pour maintenir la concentration ionique intra-cellulaire et éviter le nivellement thermo-dynamique. GORDON et WELSH (1948) ont suggéré que, durant le passage de l'influx nerveux, Ca^{++} est rejeté de la surface membranaire et que son retour est nécessaire pour rétablir un état de repos stable.

Il paraît ainsi plausible d'admettre que Ca^{++} joue le rôle d'un amortisseur des échanges ioniques intra et extra-cellulaires. De nombreux exemples en pathologie neuro-psychiatrique nous laissent présager ce rôle du calcium. Au cours de nombreuses études (COIRAULT et coll.), nous avons constaté les corrélations importantes existant entre les variations de la calcémie et de la calciurie (cette dernière plus expressive que le taux du calcium sanguin) et l'état neuro-musculaire et psychique.

I. — La *spasmophilie* ou tétanie chronique, les *tétanies aiguës* nous offrent un exemple du rôle important du calcium. S'il plane encore beaucoup d'inconnues dans les mécanismes de telles affections, nous admettons, pour notre part, que la tétanie aiguë intermittente correspond à une fuite calcique, tout particulièrement au niveau des membranes cellulaires (avec augmentation de la calciurie au delà de 10 mEq/24 h.). Cette fuite calcique permettant des échanges accélérés entre K^+ et Na^+ , modifie le système auto-régulé cellulaire et accroît l'intensité métabolique, c'est-à-dire augmente la charge en K^+ , entraînant ainsi une hyperexcitabilité cellulaire, extériorisée sur les courbes d'excitabilité neuro-musculaire au niveau des temps longs. Il est d'ailleurs connu que la déficience en ions calciques produit des effets d'hyperexcitabilité du système nerveux (V.M. BUSCAINO). Sur le plan clinique, ce sont les signes classiques, tantôt à prédominance musculaire (signe de Trousseau), tantôt à prédominance nerveuse et psychique (crises excitomotrices simulant l'épilepsie ou la crise névropathique, crises d'anxiété avec excitation psychique).

Sur le plan électrique, ce sont, outre les modifications de l'excitabilité neuro-musculaire, les modifications éventuelles de l'E.C.G. et surtout celles de l'E.E.G. qui posent le problème des relations entre épilepsie et tétanie (H.P. KLOTZ).

Mais pour peu que cette perte calcique persiste, pour autant que la maladie évolue vers une *tétanie chronique*, ou qu'elle soit d'emblée une spasmophilie, l'activité métabolique engendrée par cette perméabilité membranaire exagérée s'épuise et l'on assiste à des signes de dépolarisation cellulaire avec charge accrue en Na^+ intra-cellulaire (et hypoexcitabilité neuro-musculaire au niveau des temps longs).

Nous retrouvons les résultats de BUSCAINO qui écrit en 1952 : « la déficience forte en calcium... déprime l'activité nerveuse et musculaire ».

II. — On retrouve également de tels faits dans toutes les affections mentales s'accompagnant d'un état thymique. Nous avons constaté (COIRAULT) que les syndromes mélancoliques s'accompagnent d'une forte hyperexcitabilité nerveuse au niveau des temps courts, traduisant vraisemblablement une diminution de la perméabilité membranaire, donc une augmentation de Ca^{++} au niveau de la membrane cellulaire. Les échanges cellulaires avec l'extérieur sont ralentis. Ils conduisent à une surpolarisation cellulaire (avec hyperexcitabilité croissante).

La preuve semble être apportée à cette notion que nous croyons fondamentale, par l'étude des échanges ioniques sous sismothérapie. En effet, au cours d'un état mélancolique, l'amélioration sous électrochoc apparaît lorsque la calcémie et surtout la calciurie augmentent, permettant secondairement une diminution de la polarisation membranaire avec augmentation de la kaliurie et de la natriurie. Le fait important est que *l'état cellulaire et l'état psychique évoluent parallèlement en fonction de ces phases de surpolarisation et de dépolarisation membranaire*, à tel point que dans un syndrome d'agitation comme le réalise l'état maniaque, nous sommes en présence d'effets inverses, à savoir une perte de calcium membranaire et des échanges K^+ et Na^+ accélérés traduisant une activité métabolique accrue, puis débordée et désordonnée quand il n'y a pratiquement plus de potentiel de repos.

III. — Cette intervention ionique dans les mécanismes psychiques est d'ailleurs depuis longtemps connue. Nul n'ignore l'effet sédatif des sels de calcium.

L'école italienne, et tout particulièrement V.M. BUSCAINO, ont insisté sur l'importance des variations ioniques au cours des manifestations émotives, ou dans les déclenchements des crises hystériques. J. DECOURT, MONTASSUT, KLOTZ et coll. ont, en France, insisté sur les manifestations anxieuses liées aux modifications du calcium sanguin.

De tous ces cas, nous retirons une idée générale confirmant les notions que nous venons d'exposer sur les modifications des échanges ioniques en fonction du calcium membranaire. Toute manifestation d'origine émotive, anxieuse, avec crise excito-motrice (névropathique ou hystérique), coïncide avec une diminution de calcium. Cette fuite calcique permet en effet des échanges plus rapides de K^+ et de Na^+

pouvant arriver à de véritables décharges paroxystiques, faits que nous retrouvons dans certains cas d'épilepsie.

En somme, le rôle du calcium paraît fondamental pour le bon fonctionnement de la cellule nerveuse. Il règle la perméabilité membranaire, il imprime sa volonté sur le métabolisme cellulaire et finalement il tient sous sa dépendance le système auto-régulé cellulaire.

b) Mg^{++}

I. — Le magnésium, sous sa forme ionique (Mg^{++}), représente un élément « activateur » de nombreuses réactions enzymatiques. Il intervient tout particulièrement dans le métabolisme glucidique au moment de la phosphorylation.

C'est en effet le constituant de certaines enzymes telles que l'aspartase : il est « activateur » de la carboxylase, de la cholinestérase et de la choline acétylase (EELFOLK, HUTTER, 1954) et il intervient dans la synthèse du glutathion et de la glutamine (WEBSTER, 1953) (3-4).

Son rôle catalytique est évidemment considérable : hydrolyse de la L. cynurénine en alanine et acide anthranilique sous l'influence de la cynuréninase :

- dégradation des nucléoprotéines par la désoxyribonucléase ;
- activation de la kinase et de l'acide isocitrique deshydrogénase, au cours du cycle tricarboxylique de KREBS.

II. — Mais son rôle par rapport aux autres ions est complexe.

Il semble en effet suivre la destinée du potassium, en ce sens que lorsqu'il y a un excès de potassium, il y a généralement une fuite de magnésium et inversement.

Nous avons remarqué au cours de divers syndromes dépressifs s'accompagnant sur le plan biologique d'une rétention sodée, qu'au moment de l'amélioration, l'élimination sodée s'accompagnait d'une baisse de l'élimination magnésienne. Bien plus, l'apport de magnésium augmente la perte sodée. Devant ces faits, nous avons soulevé l'hypothèse que le magnésium avait une action membranaire jouant comme Ca^{++} pour K^{+} , le rôle d'amortisseur vis-à-vis de l'entrée de Na^{++} dans la cellule. Par ailleurs, au cours de la sismothérapie, on constate (COIRAULT) que la fuite sodée est immédiatement précédée de la sortie de magnésium, tandis que la fuite potassique succède à la fuite calcique.

(3) *Acta Chem. Scand.*, 1953, 7 : 1155-1163.

(4) *Arch. Biol. Biophys.*, 1953, 47, 241-250.

Il semble donc y avoir des fonctions analogues de Ca^{++} et Mg^{++} au niveau de la membrane.

III. — Certains tableaux cliniques avec baisse de Mg^{++} s'accompagnent d'œdèmes par rétention sodique. C'est un argument de plus en faveur du rôle protecteur de Mg^{++} contre la pénétration intra-cellulaire de Na^+ . M. JAVILLIER écrit en parlant des déficiences magnésiennes : « Les tissus mous luttent en quelque sorte pour conserver leur concentration magnésienne normale, tandis que le sang laisse tomber très bas le taux de son magnésium diffusible et que les os libèrent aussi de leur magnésium en faveur des organes. » GORDON et WELSH montrent, en 1948, que Mg^{++} possède une action identique à celle de Ca^{++} . Ils pensent que Mg^{++} peut remplacer Ca^{++} à la surface de la membrane, à condition d'être en quantité suffisamment élevée. Cependant, une fois fixé sur la membrane, il serait plus difficilement relaxable.

Expérimentalement, BERTHAUX et MAURAT (1958) ont montré que les taux sanguins de Mg^{++} et Ca^{++} variaient en sens inverse : la baisse du magnésium sanguin s'accompagne d'une augmentation du calcium sanguin et *vice versa*. Nous avons retrouvé de tels faits en clinique d'une façon parfois frappante.

Ainsi, le magnésium est capable de freiner les échanges membranaires et il peut limiter la rentrée de Na^+ dans la cellule ; cette dernière restera en état de polarisation, donc de repos. On conçoit alors plus aisément le rôle du magnésium dans le sommeil et son importance au niveau du cerveau.

Rappelons d'ailleurs quelques chiffres. Pour 100 g de matière fraîche, on note :

— Cerveau	19 mg	— Foie	17,6 mg
— Muscle	21,5 mg	— Cœur	16 mg
— Rein	20,5 mg	— Rate	14 mg
— Os	100 mg	— Sérum ...	1,8 à 2,2 mg %

IV. — Les carences magnésiennes ont été depuis longtemps étudiées (Grace MEDES, 1926 ; J. LAVOLLAY, 1931-1936). L'hypomagnésémie, réalisée dans des rations par ailleurs équilibrées, nous montre chez le rat une bradycardie puis une arythmie, une contracture des membres, des convulsions.

A un degré moindre, la déficience en magnésium conduit à une *tétanie typique*, avec phénomènes convulsifs ressemblant chez l'animal à l'épilepsie (travaux anciens de H.D. KRUSE, E. ELSA-ORENT et E.V. MAC CALLUM, 1932). Elle réalise chez l'animal divers types d'affec-

tions, connues sous le nom de tétanie d'herbage des bovidés, fièvre vitulaire des vaches laitières, diarrhée blanche des veaux, etc.

L'apport excessif en magnésium provoque au contraire un tremblement continu. Il n'est pas d'ailleurs inutile de rappeler que COIRAULT et LABORIT en France, puis FLINK aux U.S.A., ont noté la constance de l'hypomagnésémie au cours du délirium tremens classique (12 à 14 mg $\%_{cc}$, soit 1 à 1,26 meq $\%_{cc}$). Cette hypomagnésémie semble s'accompagner d'hypomagnésiurie (pour autant que l'on puisse recueillir la totalité des urines chez de tels malades), et elle se traduit sur les courbes d'excitabilité neuro-musculaire par ce que nous appelons un « crochet magnésien », c'est-à-dire une image en chapeau chinois au niveau des temps moyens (augmentation de Mgi/Mge).

Il est enfin notable de remarquer que ces variations magnésiennes sont identiques à celles du potassium (hypokaliémie, hypokaliurie, hyperkalicytie du délirium tremens — COIRAULT et LABORIT)

* *

II. — Les réactions d'excitation et d'inhibition de la cellule nerveuse

Ayant vu le rôle des principaux ions au niveau de la cellule nerveuse, nous avons été appelés à parler implicitement à chaque instant de réaction d'excitation et de réaction d'inhibition, autrement dit de :

- *phénomènes de dépolarisation*, c'est-à-dire d'excitation avec fuite de K^+ et rentrée de Na^+ dans la cellule, échanges plus ou moins rapides suivant les variations de Ca^{++} et Mg^{++} ;
- *phénomènes de repolarisation*, c'est-à-dire repos cellulaire et inhibition, avec retour au stade d'équilibre : rentrée de K^+ dans la cellule en fonction de l'élimination des ions H^+ produits par le métabolisme cellulaire, et rejet de Na^+ hors de la cellule grâce à l'activité métabolique alimentant la pompe à sodium.

Ces modifications permanentes se traduisent par une plus ou moins grande excitabilité de la cellule nerveuse. A partir des travaux de H. et G. LABORIT, nous avons pu l'apprécier grâce à l'étude de l'excitabilité neuro-musculaire, moyen indirect d'exploration de l'intensité et de l'efficacité des processus métaboliques cellulaires.

Les renseignements fournis sur les charges ioniques intra et extra-cellulaires ne sont que secondaires aux variations d'intensité du métabolisme cellulaire.

H. LABORIT, R. COIRAULT et G. GUIOT (5) ont écrit : « Si une cellule nerveuse ou musculaire, trop riche ou trop pauvre en potassium, trop polarisée ou trop dépolarisée, est inexcitable, c'est que, dans l'un et dans l'autre cas, l'intensité de son métabolisme est diminuée ou ses mécanismes oxydatifs perturbés.

L'excitabilité nous paraît ainsi réglée par la vitesse avec laquelle le flux électronique et le déplacement de l'ion H^+ se réalisent le long de la chaîne biocatalytique (déshydrogénases, flavoprotéines, cytochromes, cytochrome oxydase). »

A. — LES RÉACTIONS D'EXCITATION

Grâce à l'enregistrement intra-cellulaire du potentiel d'excitation post-synaptique (E.P.S.P. — ECCLES), à l'enregistrement extra-cellulaire de l'action de l'excitation synaptique et aux relations de l'E.P.S.P. avec le potentiel de pointe, grâce enfin à la stimulation directe du neurone moteur par un courant directement appliqué, il est possible d'avoir une idée sur les mécanismes d'excitation qui vont confirmer ce que nous avons dit ci-dessus.

Il paraît ainsi certain que *sous l'influence des excitations synaptiques, la membrane devient perméable aux ions*. Le « spike » apparaît comme conséquence d'une brève perméabilité, d'abord à Na^+ , puis à K^+ . La partie ascendante du « spike » est donc due à une entrée de Na^+ et la pente descendante à une sortie de K^+ (ECCLES), le retour au potentiel de repos ayant lieu en sens inverse. Il est d'autre part nécessaire que les actions d'excitation polysynaptique sur un neurone moteur soient toutes du même type pour réaliser une dépolarisation, et il faut une sommation de tous les potentiels synaptiques élémentaires pour entraîner un changement de potentiel, et permettre la transmission. Il faut un *véritable bombardement synaptique synchrone*. *Le moindre asynchronisme risque d'être sans effet*. On voit combien est perfectionné et sensible le mécanisme de la transmission qui est fonction de l'importance de l'impulsion, de son homogénéité et du degré de polarisation membranaire. Chacun de ces éléments, pour peu qu'il soit modifié, peut bouleverser la transmission ou la désorienter, et l'on songe aux multiples possibilités de connections inter-neuroniques dont les qualités fonctionnelles varient suivant les circonstances.

La composition ionique intra-cellulaire va jouer un rôle essentiel sur la polarisation membranaire. Les changements de potentiel sont

(5) *Presse Médicale*, 27 mars 1957, n° 25, pp. 571-573.

liés à des mouvements ioniques à travers la membrane cellulaire (ECCLES). C'est ainsi que, expérimentalement, une hyperpolarisation est abolie quand une fraction notable de K^{+i} est remplacée par Na^{+} . La phase de dépolarisation est produite par une sortie nette de K^{+} , mais jusqu'à un certain point, car à un moment déterminé, ce mouvement de dépolarisation s'arrête puis s'inverse. En effet, après une déplétion potassique modérée, le remplacement est virtuellement obtenu au bout de dix minutes (ECCLES).

Nous avons dit que le potentiel d'équilibre de la membrane pour K^{+} est, selon ECCLES, de -90 mV.

D'après l'équation de NERNST, connaissant K^{+e} , il est facile de connaître K^{+i} :

$$EK \text{ (en mV)} : 61,5 \log \frac{K_i}{K_e}$$

Si $K_e = 5,5$ meq, $EK = -90$ mV, $K_i = 150$ meq approximativement. Si au contraire $EK = -70$ mV, nous aurons $K_i = 75$ meq, c'est-à-dire un taux correspondant à un équilibre de diffusion. *Il est donc nécessaire que K^{+i} soit environ égal à deux fois la concentration de l'équilibre de diffusion.* C'est la nécessité d'une pompe à potassium couplée sur celle à sodium (travaux sur l'axone géant de HODGKIN et KEYNES, 1955).

Si les nombreuses variations entre les divers types de cellules nerveuses sont liées au seuil de dépolarisation, il en est de même pour une même cellule suivant les régions intéressées (6). ECCLES note que pour des neurones moteurs, les seuils de dépolarisation sont de :

- 10 mV pour le segment initiale de l'axone ;
- 30 mV pour la membrane dendritique.

B. — LES RÉACTIONS D'INHIBITION

Elles sont dues à une action repolarisante exercée sur la cellule ayant été dépolarisée par un effort (KUFFLER et EYZAGUIRRE, 1955). Il y a augmentation du potentiel de membrane désigné sous le nom de « inhibitory post synaptic potentials » (I.P.S.P.) par BROCK (1952). COOMBS (1955). Il faut remarquer que ces faits ont été expérimentalement retrouvés au niveau de la jonction neuro-musculaire par FATT

(6) Des travaux actuels, ceux de FESSARD en particulier, cherchent à préciser les particularités propres à chaque constituant de la cellule : péricaryon, axone, dendrite, etc. traduisant une organisation fonctionnelle « infra-neuronique », d'où selon les termes de FESSARD, une grande variété de « patterns » individuels parmi des cellules voisines appartenant au même ensemble fonctionnel.

et KATZ en 1953, au niveau du cœur grâce à l'action vagale par CASTILLO et KATZ en 1955, HUTTER et TRAUTWEIN en 1955, au niveau de certaines cellules sympathiques par LAPORTE et LORENTE DE NO en 1950 et par R.M. ECCLES en 1956.

Des études basées sur des injections intra-cellulaires d'ions ont cherché à préciser les mécanismes conduisant à l'inhibition, c'est-à-dire au repos ou mieux à un état de repolarisation, voire de surpolarisation. Ces techniques fort minutieuses permettent par passage d'un courant électrique à travers une microélectrode, d'apporter une certaine quantité d'une solution ionique déterminée. Après une courte phase de dépolarisation, on constate une réponse d'hyperpolarisation particulièrement évidente pour K^+ . Le rôle de l'anion Cl^- est discuté par ECCLES, mais il ne peut jouer d'une façon valable si l'on remarque que le potentiel d'équilibre $E_{Cl} = 70$ mV, chiffre qui pour E_K correspond à l'équilibre de diffusion incompatible avec un état d'inhibition. ECCLES donne un tableau des ions pouvant passer à travers une membrane de la région présynaptique, en état d'inhibition, en fonction de leur diamètre à partir de $K^+ = 1,00$ (7).

	Cations	Anions
Petits ions passant aisément	$K^+ : 1,00$	$Br : 0,94$ $Cl : 0,96$ $NO_3 : 1,03$ $SCN : 1,11$
Gros ions ne passant pas, ou difficilement	$Na^+ : 1,47$ $N(CH_3)_4 : 1,60$	$HCO_3 : 1,65$ $CH_3CO_2 : 1,80$ $SO_{2-4} : 1,84$ $H_2PO_4 : 2,04$ $HPO_{2-4} : 2,58$

Autrement dit, le seul cation qui peut passer à travers la membrane est K^+ . L'anion le plus gros qui puisse passer est SCN . On s'aperçoit que le cation Na^+ est exclu.

D'où le seul passage de K^+ et de Cl^- suffit à produire l'I.P.S.P. On peut écrire :

$E_{I.P.S.P.} = (\text{entre } E_K = -90 \text{ mV et } E_{Cl} = -70 \text{ mV}) \text{ soit } -80 \text{ mV}$

(7) « The physiology of nerve cells », 1957, p. 116.

Or ECl représente le potentiel de repos strict et les ions Cl sont en équilibre. Pour une surpolarisation, il faut donc avant tout K^+ . L'ion Cl n'a pas d'action inhibitrice. Seul l'ion K^+ permet une surpolarisation.

EN CONCLUSION :

L'action inhibitrice sur une cellule nerveuse est due à une augmentation de la concentration ionique et à un changement de potentiel de membrane conduisant à une hyperpolarisation. La membrane devient perméable à K^+ et Cl^- ; elle est imperméable à Na^+ , conduisant à un potentiel d'équilibre de -80 mV .

Cet état d'hyperpolarisation membranaire et d'équilibre est instable. Tout semble se passer en effet comme si la cellule doit sans cesse lutter pour rejeter Na^+ et récupérer de plus en plus difficilement K^+ . Autrement dit, le nivellement thermo-dynamique est plus important que la restauration de K^+ . Il y a donc une évolution lente mais sûre vers le nivellement thermo-dynamique et la mort cellulaire. Le frein à ce nivellement tire ses qualités du rendement métabolique cellulaire.

* *

III. — Les médiateurs chimiques

Sans doute, le potentiel de membrane est sensible à partir de 5 mV . Mais il faut des variations plus grandes (jusqu'à -20 mV) pour provoquer une dépolarisation membranaire.

Nous avons vu que l'excitation synaptique de toute cellule nerveuse évoque une dépolarisation de la membrane post-synaptique (E.P.S.P.) qui provoque une impulsion si l'intensité est suffisante. Or il s'est avéré (ECCLES) que les courants électriques produits par les impulsions présynaptiques n'avaient pas d'effets extériorisables sur la membrane post-synaptique. Il faut donc faire intervenir des médiateurs qui, agissant sur la membrane, provoquent un courant plus intense capable de la traverser. Ce courant de dépolarisation synaptique a une durée très brève, vraisemblablement parce que le transmetteur est rapidement détruit au niveau de la membrane présynaptique (8).

(8) Récemment, K. LISSAK et E. ENDROCZI (*Acta Physiol. Hungar.*, 1956, 9, pp. 111-121) ont isolé une substance inhibant l'activité nerveuse et bloquant l'action des médiateurs chimiques (Ach. et surtout adrénaline). Celle-ci modifie la jonction neuro-musculaire contrôlée, remarquons-le, par des courbes intensité-durée et, sur l'animal entier, le comportement (sommeil prolongé, catatonie). Cette substance est en cours d'isolement.

En somme, il faut admettre que les courants d'action sont si faibles qu'il est nécessaire d'avoir un « amplificateur de courant ».

Nous sommes en présence de trois « amplificateurs » :

1) *L'acétylcholine*, intermédiaire chimique du para-sympathique et de l'ortho-sympathique préganglionnaire, libérée à la terminaison des nerfs somatiques et au niveau des relations interneuronales des centres cérébro-spinaux.

2) *La noradrénaline et l'adrénaline*, intermédiaires chimiques exclusivement sympathiques.

3) *La sérotonine*.

A. — L'ACÉTYLCHOLINE (Ach.)

Son rôle sur l'activité neuronique (et sur la transmission neuromusculaire qui répond aux mêmes lois et que, pour cette raison, nous ne développerons pas) paraît extrêmement important puisque la quantité d'Ach. du cerveau varie inversement avec l'élévation du niveau de l'activité nerveuse.

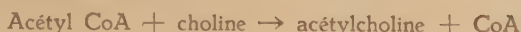
RICHTER et coll. montrent que le sommeil et l'anesthésie augmentent le taux d'Ach. stockée dans le cerveau alors que l'excitation et les convulsions le diminuent. Elle joue un rôle dans le processus membranaire, responsable de l'augmentation de la perméabilité aux ions Na^+ et créant un potentiel bioélectrique.

I. — Dans les conditions de repos cellulaire, l'Ach. se trouve dans la cellule, sous forme liée probablement à une protéine ; elle est inactive ; la membrane est dite, à ce moment, polarisée. Sous l'influence d'une excitation quelconque (peut-être action des ions H^+), il y a dissociation du complexe et l'Ach. libérée agit sur un récepteur protéique membranaire ; en modifiant la structure de ce dernier, il s'ensuit une augmentation de la perméabilité aux ions Na^+ , et création d'un potentiel bioélectrique. Entre le récepteur et l'acétylcholine libre existe un équilibre dynamique permettant l'action de la *cholinestérase*. L'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine en acétate et choline permettrait au récepteur de reprendre sa forme antérieure.

Le stade suivant est la resynthèse de l'acétylcholine à partir des deux éléments résultant de l'hydrolyse. LYNEN et LIPMANN ont montré le rôle du coenzyme A (Co A) comme acétylant intermédiaire et indispensable à tout processus d'acétylation (la capacité de l'acétylation de la choline est distribuée inégalement dans les tissus). Elle est la plus forte dans le système nerveux et le placenta. Cette étape nécessite un apport d'énergie sous forme d'A.T.P. :



Le groupement acétyl est ensuite transféré du Co A à la choline grâce à la *choline-acétylase*.



Les travaux récents de Catherine O. HEBB (Cambridge, 1957) montrent que l'Ach. et la choline-acétylase sont situées dans le système nerveux central au niveau des mêmes tissus et que dans ces tissus ce ne sont pas les mitochondries qui sont intéressées. Il semble enfin que la quantité de ces deux substances diminue au fur et à mesure que l'on s'adresse à des zones nerveuses de plus en plus évoluées au cours du développement du système nerveux central.

Les travaux de MANN, TENNENBAUM, QUASTEL nous révèlent la stimulation de cette synthèse par la présence d'A.T.P. et de glucose. Le mannose, le pyruvate, le lactate ont également une action favorable. Par contre, le galactose, le fructose, le glycérphosphate n'ont pas d'effet. Les drogues convulsivantes ou narcotiques stimulent la synthèse à petite dose, l'inhibent à haute dose.

NACHMANSOHN et MACHADO ont montré que l'iodacétate, les ions Cu, l'iode sont des inhibiteurs de la synthèse. FELDBERG et MANN insistent sur le rôle favorable de la cystéine et du glutathion réduit.

— *Le Potassium* joue un double rôle :

Il favorise la formation d'acétylcholine.

Il détruit rapidement l'acétylcholine liée.

Ainsi aussitôt synthétisée, l'acétylcholine est libérée et détruite, favorisant momentanément la fuite potassique cellulaire et la rentrée sodique intra-cellulaire.

— *Le Calcium*, à doses élevées, inhibe à la fois la formation et la libération d'acétylcholine.

— *Le Magnésium* freine la décharge de dépolarisation (ECCLES).

Certaines hormones ont enfin été mises en cause ; les extraits thyroïdiens (myasthénie et maladie de Basedow, Basedow adynamique), les substances thymiques (on connaît le rôle du thymus dans la myasthénie) inhibent l'action de l'acétylcholine.

Citons, enfin, le rôle inhibiteur de la quinine et du curare.

II. — *La Cholinestérase* : celle-ci est présente dans tous les tissus conducteurs. Nous la retrouvons dans tous les types de nerfs (vertébrés ou invertébrés) moteurs ou sensitifs, aussi bien dans le système nerveux central que périphérique, dans les systèmes neuro-musculaires. On a même trouvé de la cholinestérase dans des organismes mono-cellulaires (SEAMAN et HOULIHAN).

Sa concentration est variable : 5 à 50 mg par gramme de tissu frais. Elle est située à la surface de la membrane axonale. Cependant L. BROWN soulève l'hypothèse que c'est le récepteur lui-même qui contiendrait la cholinestérase. Les inhibiteurs de la cholinestérase sont avant tout l'ésérine et la néostigmine, actifs à faible concentration mais d'une façon transitoire ; le dècaméthonium, la carbamyl-choline, la procaine ont un effet moindre (WILSON et ALTAMIRANO) ; le di-iso-propyl-fluorophosphate (D.F.P.) inhibe très longtemps et même définitivement la cholinestérase (BULLOCK, NACHMANSOHN et ROTHENBERG, 1945).

Plus récemment, on a découvert l'action d'un nouveau produit inhibant la cholinestérase, l'*octa-méthyl-pyrophosphoramide*, ainsi que le *tétra-éthyl-pyrophosphate* dont l'action est moins puissante que celle de la prostigmine, mais plus prolongée. Enfin, il faut signaler l'action de blocage de la cholinestérase par la dèsoxycorticostérone, la testostérone et surtout les extraits de lobe postérieur de l'hypophyse (hormone ocytotique préconisée dans le traitement de la myasthénie — GILBERT-DREYFUS et coll., 1949), tandis que la folliculine augmenterait l'activité cholinestérasique selon les travaux expérimentaux de HERSCHBERG, FROMMEL et PIQUET.

Deux types de cholinestérase sont présents dans les tissus : la « vraie » et la « pseudo » cholinestérase (MENDEL et RUDNEY, 1943) ou encore la « spécifique » et la « non spécifique » (NACHMANSOHN et ROTHENBERG, 1945). Leur action d'hydrolyse de l'Ach. est différente, la cholinestérase spécifique étant beaucoup plus active. Selon KOELLE (1951), CAVANAGH, THOMPSON et WEBSTER (1954), la vraie cholinestérase est située dans les neurones, la pseudo-cholinestérase dans les cellules gliales centrales et les cellules de Schwann périphériques.

Enfin, les travaux de NACHMANSOHN sur l'organe électrique de *Torpedo marmorata* et *Electrophorus electricus* ont montré qu'il y avait une haute concentration en cholinestérase et qu'il y avait, d'autre part, une proportionnalité nette entre le voltage et cette concentration.

EN CONCLUSION :

Il existe un système acétylcholine-cholinestérase permettant la transmission de l'influx nerveux : l'Ach. liée et inactive donne de l'Ach. libre, qui est secondairement hydrolysée par la cholinestérase. On conçoit aisément qu'une insuffisance d'Ach. ou un excès de cholinestérase pourront bloquer la transmission par insuffisance de dépolarisation membranaire, tandis qu'un excès d'Ach. ou une insuffisance de cholinestérase arriveront également à bloquer la transmission par

une durée anormalement longue de la dépolarisation membranaire incapable alors de répondre à un nouveau stimulus. Ainsi l'Ach. en excès antagonise sa propre action fonctionnelle.

Les conceptions nouvelles sur l'action de l'Ach. tendent à montrer que le processus n'est pas inter mais *intra-cellulaire*, s'exerçant à l'intérieur de la membrane (NACHMANSOHN). Elle produit, comme nous l'avons vu, une *dépolarisation membranaire*, la rentrée de Na^+ , la fuite de K^+ , créant un potentiel bioélectrique, lequel se propage le long de l'axone, par dépolarisation de proche en proche jusqu'à la synapse neuro-musculaire.

Ce serait ce courant électrique, et non l'Ach. elle-même, qui établirait la transmission au niveau synaptique. Arrivé à la synapse neuro-musculaire, le courant électrique va agir suivant les mêmes conditions et nous retrouvons le rôle du système Ach.-cholinestérase.

B. -- L'ADRÉNALINE ET LA NORADRÉNALINE

La noradrénaline et l'adrénaline font partie des catécholamines. La noradrénaline et l'adrénaline naturelles sont lévogyres. L'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome et de la noradrénaline en noradrénochrome s'opère facilement, surtout à $\text{pH} = 6$.

La concentration sanguine en noradrénaline s'élève à 1 à 2 μg ; la quantité d'adrénaline est beaucoup plus faible. Dans l'urine de vingt-quatre heures, on trouve environ 15 à 45 μg (équivalents de noradrénaline) dont l'adrénaline représente 15 % environ. La noradrénaline et l'adrénaline urinaires proviennent en grande partie du *système nerveux sympathique*.

On a constaté que la noradrénaline se trouve dans tout le système nerveux sympathique à la concentration de 1 à 2 $\text{mg}/100 \text{ g}$ de tissu. Son taux est de 3 à 10 $\text{mg}/100 \text{ g}$ dans les ganglions thoraciques et lombaires.

Par contre, la médullo-surrénale contient très peu de noradrénaline. Elle a surtout de l'adrénaline (80 %).

PHYSIOLOGIE :

I. — PHYSIOLOGIE : il paraît acquis actuellement que la *noradrénaline* est l'agent naturel de transmission de l'influx au niveau du système nerveux sympathique. Cette notion a fini par rendre clair le rôle de l'adrénaline. Et pourtant, depuis les premiers travaux de ELLIOTT en 1904, de DALE en 1934, de CANNON et ROSENBLUETH en 1933 sur la sympathine, de GALABO, de GAODUM et KHAYYAL de 1933 à 1936, de LISSAK en 1939, il paraissait évident que l'adréna-

line était le médiateur type des fibres sympathiques dont l'homologue était l'acétylcholine pour les fibres para et ortho-sympathiques.

Pourtant, dès 1910, BARGER et DALE avaient pensé que l'activité neuroergonique n'était plus liée à l'adrénaline, mais bien à la noradrénaline. Il faut attendre les travaux de VON EULER (1948, 1949, 1951) pour voir accepter le rôle réel de la noradrénaline.

VON EULER présente dans son rapport ⁽⁹⁾ le pourcentage d'adrénaline et de noradrénaline suivant les zones :

	Adrénaline (μ g par g)	Noradrénaline (μ g par g)	Pourcentage d'adrénaline
Homme (sympathique lombaire) :			
— A	1,2	3	28 %
— B	0,33	3,3	9
Mouton (cerveau) .	0,005	0,08	6
Rat (cerveau)	0,02	0,2	9
Bovidé (cerveau) :			
— A	0,004	0,024	14
— B	0,0073	0,07	9

VOGT (Montréal, 1953-1954) a trouvé des doses importantes de noradrénaline dans l'*hypothalamus* et la *substance réticulée*. Mais c'est à DELL, BONVALLET, HUGELIN et HIÉBEL que l'on est redevable de l'essentiel de nos connaissances sur le rôle de la noradrénaline au niveau du système réticulé.

Il paraît aujourd'hui admis (VON EULER) que la noradrénaline est formée dans le neurone lui-même. Un système enzymatique agit sur des substances de nature mitochondriale qui sont présentes dans les fibres.

BLASCHKO a suggéré que la noradrénaline est formée à partir de l'*hydroxy-tyramine*, cette dernière provenant de l'action de l'adécaboxylase sur la *dihydroxy-phénylalanine* (D.O.P.A.). Mais la présence de D.O.P.A. a été la preuve la plus difficile à apporter en faveur de cette théorie de la formation des dérivés sympathomimétiques des catécholamines. GOODALL, en 1950, semble cependant avoir apporté un argument de valeur en montrant sa présence dans les produits d'extraction de surrénales de moutons thyroïdectomisés.

(9) *Neurochemistry*, 1955, p. 430.

Il pourrait donc y avoir une décarboxylation de D.O.P.A. en hydroxytyramine puis en noradrénaline.

Cependant une autre idée fut soulevée : ce serait la décarboxylation de la *dihydroxy-phényl-sérine*.

L'administration de cette substance provoque chez l'animal une augmentation de la noradrénaline urinaire (SCHMITERLOW, 1951).

Quant à la formation de l'adrénaline, elle est plus facile à expliquer par la méthylation de la noradrénaline. Il semble que l'A.T.P. ainsi que la méthionine favorisent cette formation (BLASCHKO).

Par contre, on connaît beaucoup moins bien les procédés de fixation et de libération de ces substances au niveau du tissu nerveux. Il n'existe pas de théorie claire concernant la noradrénaline, comme c'est le cas pour l'acétylcholine. Il semble que les catéchols soient fixés à des lécithines (phospholipides) et qu'ils soient libérés sous l'influence d'une stimulation, et plus particulièrement lorsque le milieu est à un $\text{pH} = 6$.

Certains facteurs paraissent influencer la formation et la distribution des catéchols dans les nerfs : on a noté l'influence défavorable de la thyroïdectomie, de l'hypophysectomie. Un traitement par la thyroxine augmente le taux de ces substances. Grâce aux recherches faites sur la corticotrophine (A.C.T.H.) et les hormones cortico-surrénales, on peut interpréter l'augmentation de la sécrétion de la médullo-surrénale (adrénaline) qui ne se produit qu'en cas d'extrême nécessité, comme une stimulation indirecte de la sécrétion hypophysaire d'A.C.T.H. déterminée elle-même par une élévation du métabolisme cellulaire déclenchée par un stress. L'A.C.T.H. augmente alors la sécrétion des hormones cortico-surrénales et parallèlement celle de l'adrénaline.

Il existe un système complexe où l'adrénaline et la noradrénaline sont sous la dépendance plus ou moins franche des commandes hypothalamo-hypophysaires.

Or ces faits ne sauraient étonner car l'on sait l'importance des stress de tous ordres, des stress émotionnels en particulier, sur les manifestations cardio-vasculaires. Mais il faut bien séparer les actions propres de la noradrénaline et de l'adrénaline. Comme l'écrit VON EULER (1955) (p. 438) : « It appears that noradrenaline should be looked upon as an "everyday maintenance" hormone engaged in normal vegetative life processes, where as adrenaline, as pointed out by CANNON, occupies the role as an emergency stimulant with more differentiated actions. »

Autrement dit, la noradrénaline est le médiateur végétatif de tous les jours, agissant peu sur l'état global de l'organisme (pas de chan-

gement ou légère diminution du rendement cardiaque, vasoconstriction — pas de modifications métaboliques générales — pas de syndromes neuro-psychiques).

L'adrénaline est la substance des états de défense (élévation de la pression sanguine moyenne — vaso-dilatation, augmentation de la fréquence et du débit cardiaque avec tachycardie, palpitations, augmentation du métabolisme basal — hyperglycémie, état d'agitation, d'oppression, d'angoisse, conduisant à l'anxiété).

Comme l'écrit LABORIT (10) : « Nous savons maintenant que si la réaction sympathique par l'intermédiaire de la noradrénaline prive de leur approvisionnement coutumier les autres organes de l'économie, l'adrénaline dilatatrice du système vasculaire musculaire est également abondamment libérée à la suite d'une agression de quelque gravité. Elle dilate aussi les coronaires et les bronches. Ainsi l'on constate que, du fait de leur vasomotricité paradoxale, cerveau, cœur, poumons, muscles restent les seuls organes correctement irrigués après une agression grave. Or, ce sont eux qui nous permettent de fuir ou de combattre l'agresseur... »

II. — En somme, si l'on veut bien résumer l'étude des catécholamines, on peut retenir que ce sont, comme l'Ach. pour les nerfs parasympathiques, des agents permettant *la transmission de l'influx au niveau du système sympathique*. La noradrénaline comme l'adrénaline modifient la perméabilité membranaire, augmentant cette dernière *pour les ions Na^+ , créant ainsi un potentiel bioélectrique. Il y a dépolari-sation membranaire*.

Nous savons d'ailleurs que l'adrénaline, la noradrénaline, l'excitation sympathique augmentent la kaliémie aux dépens du potassium cellulaire (LABORIT). Cette hyperkaliémie n'est pas due seulement à la glycogénolyse hépatique, mais encore, à des phénomènes de dépolari-sation cellulaire, particulièrement évidents au niveau du système cardio-vasculaire (augmentation du tonus vasculaire et myocardique). Au cours de ces faits, l'adrénaline a une action plus importante et plus prolongée que la noradrénaline, son rôle dépolarisant étant plus marqué. C'est la raison des troubles psychiques provoqués par l'adrénaline (anxiété, angoisse, agitation, tremblement), inconnus ou mineurs avec la noradrénaline.

Or ces troubles ont donné lieu à diverses recherches comportant, d'une part, *les relations entre la noradrénaline et l'adrénaline, et le comportement humain*, déterminé avant tout par son état émotionnel,

(10) Paris, Masson et Cie, 1958, p. 5.

et d'autre part, *les relations entre les troubles du métabolisme de ces substances et certaines maladies mentales.*

III. — Dans le syndrome émotionnel, il est évident que les catécholamines jouent un rôle capital. L'émotion entre d'ailleurs dans la symptomatologie post-agressive présente. L'anxiété n'étant qu'une réponse permanente. Or, au cours de cette réaction oscillante post-agressive, il y a deux phases :

- la première, au moment de l'agression, libère de l'acétylcholine, de l'histamine, de l'hormone somatotrope, des minéralocorticoïdes, des androgènes ;
- la seconde, peu de temps après la phase agressive, libère de l'adrénaline et des hormones gluco-corticoïdes, conduisant à un catabolisme protidique.

Il paraît évident que cette seconde phase est celle à laquelle on assiste au cours de nombreux syndromes anxieux. A un degré de plus, on peut arriver au stade de la psychose (FUNKENSTEIN), liée à la prolongation de cet état biologique post-agressif, c'est-à-dire à la surcharge permanente en catécholamines. Ces faits ont conduit FUNKENSTEIN à réaliser un test (Funkenstein-test) basé sur l'injection sous-cutanée d'adrénaline et le contrôle de la pression artérielle, du pouls, de la température, de la conduction cutanée, de la respiration, de la sécrétion salivaire, du diamètre pupillaire, etc. Cette technique rejoint celle du sympathogramme de LAFON et coll. que nous appliquons en clinique.

Les troubles du métabolisme de la noradrénaline et de l'adrénaline ont pu être considérés comme la cause possible de certains troubles mentaux, la schizophrénie en particulier.

Divers auteurs, dont LEACH et coll. (1956), ont insisté sur les variations de la vitesse d'oxydation de l'adrénaline, à partir de la *céruloplasmine* (globuline contenant du cuivre) chez les schizophrènes. Et surtout, l'*adrénochrome* paraît jouer un rôle important, analogue sur certains points à celui créé par la mescaline ou le L.S.D. 25.

L'adrénochrome semble d'ailleurs jouer un rôle important dans l'épilepsie, et SCHWARTZ et coll. (1956) ont montré que l'injection intra-veineuse de 50 à 70 mg du produit provoque une somnolence chez les épileptiques et une augmentation de l'activité E.E.G. chez les schizophrènes, alors que l'adrénaline est épiléptogène parce que provoquant une dépolarisation membranaire et une fuite brutale de K^+ .

En somme, les catécholamines paraissent jouer un rôle capital non seulement au niveau des fibres amyéliniques sympathiques, mais encore au niveau du cerveau et plus particulièrement au niveau de

l'hypothalamus et de la substance réticulée. Or, c'est à ce niveau qu'agissent certaines substances : chlorpromazine et ses dérivés en particulier. On voit ainsi apparaître l'importance de ces médiateurs chimiques en pathologie neuro-psychiatrique.

C. — LA SÉROTONINE

Le 5-hydroxy-tryptamine (5 H.T.) ou sérotonine, découverte en 1946, voit son intérêt croître chaque jour, au point que beaucoup s'imaginent trouver dans ses variations biologiques la cause de bien des affections psychiatriques. Il semble difficile d'être aussi affirmatif car, si l'on considère la somme des résultats dans les recherches pharmacologiques effectuées depuis quelques années, on aperçoit nombre de contradictions qui ne permettent pas d'avoir une opinion claire quant au rôle réel de cette sérotonine. Est-ce une véritable hormone tissulaire ? Est-ce un nouveau médiateur chimique comme le sont l'acétylcholine et l'adrénaline ? Cependant il semble bien, avec toutes les réserves que l'on doit avoir encore, *que la sérotonine joue un rôle important dans le fonctionnement des centres nerveux*, et qu'elle soit un intermédiaire chimique pouvant agir plus particulièrement entre le système nerveux central et le système nerveux autonome. Son intérêt s'accroît encore du fait que sa synthèse paraît avoir lieu au niveau de la région rhinencéphalique et tout particulièrement au niveau de l'hippocampe (COSTA).

a) SYNTHÈSE

Sa synthèse a été réalisée par HAMLIN et FISCHER en 1951, SPEETER la même année montre son identité avec le sulfate de créatinine. Elle est distincte de la substance P. Elle peut être mise en évidence soit par des techniques pharmacologiques, soit par des procédés physiques et chimiques. Le dosage le plus précis est obtenu par spectro-photo-fluorométrie.

La présence de 5 H.T. est notée dans les cellules argentaffines de Masson, dans les plaquettes, dans le foie, la rate, le rein, le poumon et la moelle osseuse. Mais c'est dans les structures nerveuses qu'elle paraît être en plus grande abondance. Sur le cerveau du chien, BOGDANSKI et UDENFRIEND (1956) ont montré la pauvreté en 5 H.T. de la substance blanche. La substance grise est plus riche surtout au niveau de l'*hypothalamus* (1,75 à 1,78 μg par gramme de tissu frais), du *cerveau moyen* (0,97) et du *thalamus* (0,65). Les expériences de UDENFRIEND et coll. (1957) montrent la formation directe de 5 H.T. dans le système nerveux central.

b) BIO-SYNTHESE

La bio-synthèse de la sérotonine pose des problèmes plus difficiles. Il n'est pas dans notre intention de l'étudier en détail ⁽¹¹⁾. A partir du *tryptophane* par l'action d'une *tryptophane oxydase* produite par le foie et le rein, il y a formation de 5-hydroxy-tryptophane (5 H.T.P.). Sous l'influence d'une *tryptophane décarboxylase* produite au niveau de la muqueuse gastro-intestinale (CLARCK, 1954), au niveau du rein, du foie, des ganglions sympathiques, de la moelle épinière, au niveau de la rate selon GADDUM et GLARMAN (1956), il y a formation de 5-hydroxy-tryptamine (5 H.T.). L'oxydation de la 5 H.T., sous l'influence d'une amino-oxydase, donne l'acide 5-hydroxy-indol-acétique (5 H.I.A.A.) dont le dosage dans les urines est une méthode de mesure du métabolisme de la 5 H.T. (celle-ci est augmentée après traitement à la réserpine (BRODIE et coll., 1955) ⁽¹²⁾). Le blocage de l' amino-oxydase peut être obtenu par l'iproniazide (marsilid). Les deux produits, réserpine et iproniazide, et sur un autre plan les substances dites hallucinogènes (mescaline, L.S.D. 25 et adrénochrome) ont permis d'aborder le rôle de la sérotonine (LABORIT, COIRAULT, BROUSSOLLE, PERRIMOND-TROUCHET et NIAUSSAT, 1958).

De toute façon, la 5 H.T. n'est pas à l'état libre dans le plasma. Elle passe en effet rapidement dans le tissu pulmonaire qui détruit les 2/3 de la sérotonine libérée, et dans les urines sous forme de 5 H.I.A.A. (UDENFRIEND et WEISSBACH, 1954).

Elle peut être décelée, selon une méthode colorimétrique (SJOERDSMA, WEISSBACH et UDENFRIEND, 1955), utilisée en pathologie par G.A. BUSCAINO et STEFANACHI (1957).

Il ne semble pas que le tryptophane et le 5-hydroxy-tryptophane puissent donner directement une quantité suffisante de 5 H.I.A.A. (travaux de UDENFRIEND, TITUS, WEISSBACH et PETERSON, 1956).

De toute façon, la transformation du tryptophane en sérotonine ne représente qu'une faible fraction du tryptophane quotidiennement ingéré (5 %). La carcinoïdose intestinale est une véritable déviation métabolique, 60 % du tryptophane ingéré étant transformé en sérotonine (GEOFFROY, 1958).

Le 5-hydroxy-tryptophane est utilisé dans tous les tissus ayant une activité décarboxylasique spécifique.

(11) Voir l'article récent de Jeanne LÉVY, *Journal de Physiologie*, août-octobre 1957, T. 49, n° 4, pp. 880-931.

(12) Inversement, selon les travaux de C.M.B. PARE, M. SANDLER et R.S. STACEY (*The Lancet*, 1957, 272-551), il y a une diminution importante de 5 H.I.A.A. dans l'oligophrénie phényl-pyruvique dont l'origine serait liée à une perturbation du métabolisme du tryptophane.

c) RÔLE ET MODE D'ACTION DE LA SÉROTONINE

1° D'une façon générale, la sérotonine est d'abord considérée comme une hormone digestive contrôlant l'activité gastro-intestinale ; elle stimule les sécrétions glandulaires et règle la tonicité musculaire lisse de l'intestin (stimulation provoquant un hyper-péristaltisme intestinal).

Elle jouerait un rôle dans le premier temps de l'hémostase (vasoconstriction locale et augmentation de la résistance capillaire : traitement des hémorragies thrombocytopéniques cutanées, des hémorragies viscérales en nappe).

Elle jouerait un rôle important dans le déclenchement de l'infarctus du myocarde et dans le shock ; elle aurait enfin une certaine activité anti-diurétique, fait au demeurant encore contesté (libération de l'hormone anti-diurétique hypophysaire, selon PAGE, ERSPANER), et une action stimulante de la sécrétion d'A.C.T.H.

2° Devant le nombre considérable de publications concernant le rôle de la sérotonine, au niveau du système nerveux, en présence de résultats discordants ou contradictoires, il était nécessaire d'avoir une hypothèse de départ. Elle fut fournie en étudiant le rôle de la sérotonine sur des convulsions en oxygène sous pression (LABORIT, COIRAULT, BROUSSOLLE, PERRIMOND-TROUCHET et NIEUSSAT).

Les résultats furent exposés en 1958. Ils sont basés sur une expérimentation originale. LABORIT, BROUSSOLLE et PERRIMOND-TROUCHET, en 1956 et 1957, réalisent une expérimentation animale destinée primitivement à mieux comprendre le mécanisme et, si possible, d'apporter une thérapeutique efficace des accidents convulsifs dus à l'oxygène en pression à plus de une atmosphère.

3°. *Le résumé de ces faits expérimentaux est le suivant :*

A) Le CO_2 a une action favorisante bien connue sur les convulsions dues à la mise en oxygène sous pression. On pensa utiliser l'acétazolamide ou Diamox qui, en principe, facilite l'élimination du CO_2 en inhibant la carboanhydrase. Or, le *Diamox* facilite paradoxalement les convulsions. En fait, un point commun reliant CO_2 et *Diamox* est l'acidose, d'où fuite électrolytique et dépolarisation cellulaire.

Rappelons que l'étude que nous poursuivons depuis bientôt quatre ans sur l'excitabilité neuro-musculaire et les échanges ioniques, grâce au rhéotome électronique de PLUVEN et GUIOT, nous a conduit à cette constatation, que l'inhibition fonctionnelle d'un élément nerveux pouvait être provoquée par une dépolarisation stable ou, au contraire, une surpolarisation. Dans le premier cas,

le rapport K_i/K_e est diminué ; dans le second, très augmenté. Nous avons trouvé confirmation de cette notion dans un travail récent de H. GRUNDFEST (1957). Un troisième type d'inhibition peut être rencontré : il est dû à une imperméabilisation membranaire diminuant considérablement les échanges cellulaires (action de l'ion Ca^{++} dont nous avons déjà présenté le rôle essentiel, en accord ou peut-être en substitution avec les ions Mg^{++}).

Par contre, toute dépolarisation moyenne augmentant la perméabilité membranaire, donc les échanges et le métabolisme, augmente l'excitabilité cellulaire. L'acidose entre dans ce cadre et l'on sait que l'abaissement du rapport H_i/H_e abaisse le potentiel de membrane, favorise la fuite du K intra-cellulaire et augmente l'excitabilité cellulaire. Inversement, un agent polarisant assurant cet accroissement de polarisation par l'intensification des processus métaboliques, augmente aussi l'excitabilité jusqu'au point où la polarisation est telle que, les échanges étant diminués, le métabolisme décroît et l'excitabilité avec lui. En résumé, dans certaines limites tout accroissement d'intensité métabolique s'accompagne d'un accroissement de l'excitabilité.

- B) Dans le cas de l'oxygène en pression, on pouvait admettre que l'acidose due au CO_2 ou au Diamox favorisant la dépolarisation membranaire, abaissait le seuil d'excitabilité jusqu'à l'apparition des convulsions. L'effet favorisant bien connu du travail musculaire fortifiait également cette hypothèse.

Il devenait alors logique de s'opposer à cette dépolarisation par l'emploi de glucose hypertonique et de sels de K qui, enrichissant la cellule en ions K^+ , rétabliraient le potentiel de membrane et l'excitabilité normale. Or, nous avons pu constater que la protection ainsi obtenue est en effet excellente. Il en est de même avec l'acide glutamique qui, combiné au glucose, a été reconnu par KREBS capable de maintenir la charge cellulaire en potassium des cellules nerveuses *in vitro*. Une étude de S. KAPLAN et S.N. STEIN (1957), au Centre de la Marine U.S. à Bethesda, est venue apporter une autre confirmation à cette hypothèse de travail en montrant que, au cours des accidents convulsifs dus à l' O_2 sous pression, les cellules cérébrales du cobaye s'appauvrirent en K^+ et s'enrichissaient en Na^+ . C'est-à-dire, en langage électrogénétique, se dépolarisaient. Ces travaux confirmaient remarquablement les premiers travaux de Paul BERT, en 1878, qui décrivait ainsi les effets de l'oxygène :

- l'oxygène est un poison qui peut être rapidement fatal ;
- cet empoisonnement est caractérisé par des convulsions qui

peuvent être accompagnées et suivies d'une chute considérable de la température.

— Ces convulsions n'ont pas de caractère spécifique (elles ressemblent à celles créées par le tétanos, la strychnine, le phénol, l'épilepsie...). Paul BERT remarque également, aussi paradoxal que cela puisse paraître, que cette augmentation de O_2 entraînait une diminution considérable de l'oxydation cellulaire, cause de la chute thermique. Il pensa qu'il y avait formation de substances toxiques. Mais celles-ci ne furent pas isolées.

- C) Le travail de F. DICKENS résume, en 1955, toutes les données concernant l'étude de ce problème et insiste sur le rôle du métabolisme cellulaire et de sa qualité dans la lutte contre cette intoxication à O_2 . MANN et QUASTEL, en 1946, ont montré que, même à 1 atmosphère, il y a une atteinte de l'oxydation du cycle succinique, travaux confirmés par DICKENS et NADIE qui montrent que l'oxydation du glutamate est également atteinte. Par ailleurs, BEAN et BOHR pensent que l'oxygène agit par l'intermédiaire du système cytochrome-oxydase et inactive le système déhydrogénase.

Enfin, on admet actuellement que la sensibilité à O_2 de divers tissus est dans l'ordre suivant :

cerveau > moelle épinière > foie > testicule > rein > muscle

Ainsi un nombre important de systèmes enzymatiques est touché par O_2 qui joue un rôle de poison extrêmement violent : succinique déshydrogénase, déshydrogénase triose phosphate, déshydrogénase des acides malique, glutamique et céto-glutarique, choline oxydase, phospho-glucose mutase, etc. L' O_2 est un « poison protoplasmique » (DICKENS). Parler d'atteinte enzymatique, c'est préciser l'atteinte métabolique cellulaire, constater la faille de la « pompe à sodium » et admettre la dépolarisation cellulaire.

- D) Cette dépolarisation étant accélérée dans le cas où du CO_2 ou du Diamox sont administrés aux animaux soumis à l' O_2 en pression, pouvait-on penser, en admettant ce mécanisme de dépolarisation dans le cas où les animaux étaient soumis seulement à l' O_2 en pression, à un facteur déclenchant déterminé ?

1° Récemment, BEAN incriminait l'adrénaline. Or, nous avons vu le rôle dépolarisant de cette neuro-hormone sur les cellules cérébrales. BEAN constatait en effet l'action protectrice des sympatholytiques et de la chlorpromazine. Malheureusement, LABORIT et coll. n'ont pu mettre en évidence cette protection si ce

n'est avec des doses importantes de chlorpromazine ou de 7044 R.P. *provoquant le sommeil des animaux*. Il en est de même avec le S.C.T.Z. (noyau thiazolique de la vitamine B₁).

2^o Par contre, l'injection intra-péritonéale de sérotonine interdit l'apparition des convulsions jusqu'à 3,600 kg de pression d'O₂. De même, le 7065 R.P., drogue dont la formule est caractérisée par un double noyau indol. Or, ce produit n'a aucune action pharmacodynamique périphérique et en particulier n'est pas sympatholytique. De plus, fait important pour nous en vue de son application chez l'homme, il ne provoque pas le sommeil.

Etant donné la similitude de structure chimique entre les dérivés oxydés de l'adrénaline comme l'adrénochrome et la sérotonine, on a pensé qu'un phénomène de compétition entre ces deux types d'agents biologiques était peut-être à l'origine des convulsions, si l'O₂ en pression favorisait l'oxydation de l'adrénaline. Mais l'expérimentation réalisée pour tenter de montrer la validité de cette hypothèse s'est montrée décevante et le seul fait que l'on puisse actuellement affirmer, c'est que la perturbation de l'action physiologique de la sérotonine au niveau des centres est certainement un chaînon essentiel du mécanisme d'apparition des convulsions dues à l'O₂ en pression (13).

3^o *Quel est alors le rôle de la réserpine et du Marsilid isolément ou combinés entre eux ou avec la sérotonine ?*

Nous avons constaté que la réserpine à doses variées facilitait les convulsions, ce qui est en contradiction avec les résultats de BEAN en Amérique. Il en est de même pour l'iproniazide (Marsilid). La sérotonine combinée au Marsilid voit disparaître son effet protecteur et le Marsilid et la réserpine combinés n'ont plus l'effet défavorable constaté par leur emploi isolé, mais n'ont aucune action ni protectrice ni facilitatrice.

E) *Quelles sont alors les indications générales tirées de cette expérimentation ?*

1^o Les convulsions en O₂ sous pression sont liées à une dépolarisation de groupements neuroniques centraux, facilitant leur appauvrissement en K⁺i et leur enrichissement en Na⁺i, aug-

(13) Il est bon de noter que de nombreux expérimentateurs ont montré que la sérotonine injectée dans le péritoine ne passe pas à travers la barrière hémato-méningée. Mais cette règle n'est pas valable pour la souris pour laquelle il est démontré qu'une injection parentérale de sérotonine permet de retrouver une partie importante de la substance au niveau du cerveau. Or, c'est la souris qui a servi de matériel d'étude expérimentale (LABORIT).

mentant temporairement leur excitabilité, avant la mort cellulaire par épuisement métabolique et atteinte des systèmes enzymatiques.

2° Il est indiscutable que la sérotonine a une action protectrice très efficace contre ces phénomènes convulsifs.

3° S'il en est ainsi, on est tenté d'admettre une action anti-dépolarisante de la sérotonine.

F) *En fait, le mécanisme d'action de la sérotonine s'avère plus complexe car on doit faire intervenir un rapport entre la sérotonine endogène liée (Si) et la sérotonine libérée (Se).*

Diverses théories ont défendu la sérotonine considérée comme un excitant central, ou au contraire comme un inhibiteur central (14).

L'opposition des thèses, en s'appuyant sur des faits expérimentaux nombreux, ne facilite pas la compréhension des mécanismes d'action de la sérotonine.

Plus séduisante est l'hypothèse de BRODIE et SHORE qui cherchent à rapprocher le mécanisme d'action de la sérotonine de celui de l'acétylcholine au niveau des centres.

Nous avons vu le mécanisme d'action du couple acétylcholine — cholinestérase.

Sur un schéma identique, ces auteurs imaginent que la sérotonine libérée centralement par des fibres présynaptiques peut exciter les cellules post-synaptiques et être rapidement détruite par son amino-oxydase.

Cependant pour BRODIE et SHORE, la sérotonine assure l'excitation de centres inhibiteurs (parasympathiques) et l'excès de sérotonine bloque la conduction en maintenant un état stable de dépolarisation, ce qui aboutit à l'inhibition de centres normalement inhibiteurs, c'est-à-dire à une excitation.

En effet, comparant l'action analogue de la chlorpromazine et de la réserpine, ces auteurs, après avoir insisté sur les différences dans le mécanisme d'action, concluent que les deux drogues agissent sur des centres différents et antagonistes, la chlorpromazine sur les centres sympathiques, la réserpine sur les centres parasympathiques. La sérotonine serait pour eux le médiateur chimique des centres parasympathiques.

(14) Voir article LABORIT, COIRAULT, BROUSSOLLE, PERRIMOND-TROUCHET et NIEUSSAT, *Ann. Méd. Psych.*, 1958.

Certains faits rendent pourtant ces hypothèses discutables. VOGT a montré que la *sérotonine est distribuée dans le cerveau de la même façon que la noradrénaline* dont on admet que la chlorpromazine assure l'inhibition. Elle se trouve en grande quantité dans l'hypothalamus, le thalamus, le rhinencéphale, en très petite quantité dans le cortex, absente dans le cervelet. Il paraît enfin probable que la synthèse de la sérotonine, à partir du métabolisme de l'indol, se situe au niveau de l'hippocampe, fait particulièrement important si l'on remarque le rôle capital du rhinencéphale dans la régulation neuro-psychique.

On peut donc retenir de l'hypothèse de BRODIE et SHORE, deux faits essentiels qui s'intègrent mal avec l'observation expérimentale et clinique.

1° Rien ne prouve que la sérotonine agisse sur des centres distincts et surtout antagonistes de ceux qui sont sous la dépendance de la noradrénaline.

2° De ce fait, il n'est pas sûr que la sérotonine soit excitatrice de centres inhibiteurs.

G) *Il nous paraît donc nécessaire d'envisager le problème sous un jour différent.*

LABORIT et l'un de nous ont établi une hypothèse (1958) que nous rappellerons ici.

Si nous admettons comme première hypothèse que *les mêmes éléments cellulaires sont soumis à l'action de la noradrénaline et de la sérotonine*, l'une assurant leur dépolarisation physiologique, c'est-à-dire leur excitation, l'autre leur repolarisation physiologique, c'est-à-dire leur retour ou leur maintien à une polarisation et une excitabilité normale, certains faits nous paraissent pouvoir s'éclaircir.

Si nous admettons comme seconde hypothèse que ce maintien ou ce retour à une polarisation normale ne dépend pas isolément de la teneur des cellules en sérotonine liée ou de celle, extra-cellulaire, en sérotonine libre, mais du rapport entre sérotonine liée et sérotonine libre, bien des faits expérimentaux deviennent plus compréhensibles.

De même que le rapprochement fait par BRODIE et SHORE entre les mécanismes acétylcholinique et sérotonique plaie à l'esprit qui a besoin d'unité, de même la deuxième hypothèse qu'ils proposent nous rappelle les grandes lois qui règlent les potentiels de membrane, l'équation d'HENDERSON-HELSSBACH en particulier. Elle rapproche les variations de l'excitabilité des cellules nerveuses sous l'action de la sérotonine de celles dues aux variations

de concentration ionique de part et d'autre de la membrane. Il n'est pas impossible d'ailleurs que ces concentrations soient liées.

Cette conception du rôle du rapport entre les formes liées (Si) et libres (Se) de la sérotonine au niveau des cellules cérébrales, se rapproche enfin de celui des formes liées et libres de l'acétylcholine au niveau des centres. Il est connu depuis de nombreuses années que l'acétylcholine présente au niveau des centres sous forme liée, peut être libérée par les excitations électriques par exemple, aussi bien que par l'application d'ions potassium (MANN, TANNENBAUM et QUASTEL). L'excitation des neurones centraux, leur dépolarisation paraissent donc liées à la diminution du rapport entre acétylcholine liée et acétylcholine libre (comme celle du rapport K_i/K_e) par augmentation de Ach.e comme K_e , et diminution d'Ach.i comme K_i . L'injection de K^+ ou d'acétylcholine au niveau de la grande citerne, augmentant K_e et Ach.e, provoque des crises convulsives, de l'hypertension. Les narcotiques libèrent l'acétylcholine liée avant de bloquer la synthèse de l'acétylcholine dans la cellule nerveuse. Or, ils ont généralement une action excitante passagère avant d'avoir une action dépri-
mante.

Lorsque Si (sérotonine intra-cellulaire) est trop grand par rapport à Se (sérotonine extra-cellulaire), il y a inhibition par surpolarisation. Lorsque Se est trop grand par rapport à Si, il y a inhibition par dépolarisation et il faut un rapport Si/Se d'une certaine valeur pour que polarisation et excitabilité soient normales.

On pourrait donc admettre que l'injection de sérotonine chez la souris augmente Se passagèrement, puis Si. Son action sera donc polarisante. Les inhibiteurs de l'amino-oxydase augmenteront Se et faciliteront la dépolarisation et l'excitation. Ils pourront aboutir à un état de dépolarisation stable suivant l'analogie avec le couple acétylcholine-cholinestérase émise par BRODIE et SHORE. La combinaison d'iproniazide, augmentant Se et de réserpine diminuant Si, doit évidemment être la plus efficace à provoquer un état d'excitation.

On comprend ainsi l'action du 5-hydroxytryptophane, calmant à petites doses (augmentant légèrement Se, puis Si), excitant à hautes doses (UDENFRIEND, WEISSBACH et BOGDANSKI, 1957), augmentant Si puis Se.

Ainsi, dans l'hypothèse que nous proposons, l'action physiologique de la sérotonine sur ses récepteurs centraux serait analogue à celle de l'ion K^+ sur le cœur. Les doses petites et moyennes seraient

passagèrement dépolarisantes (diminution du rapport K_i/K_e) et polarisantes secondairement de façon stable (augmentation du rapport K_i/K_e par passage de l'ion K^+ du secteur extra au secteur intracellulaire). *Les hautes doses seraient dépolarisantes.*

Il en serait de même pour la sérotonine vis-à-vis des convulsions en O_2 sous pression.

Nous allons ainsi comprendre plus facilement le rôle de la réserpine et de l'iproniazide.

d) LA RESERPINE (15)

Son action doit être envisagée à l'état physiologique et à l'état pathologique.

a) *A l'état physiologique*, nous empruntons à TERZIAN les données suivantes : l'injection intra-veineuse de réserpine ne modifie pas le tracé de repos chez le lapin éveillé et immobilisé pour des doses faibles. Pour des doses plus fortes (50 mg/kg), les modifications E.E.G. dépendent essentiellement des conditions expérimentales.

1) Dans un laboratoire éclairé, avec les bruits habituels, on observe une activation corticale qui s'accroît avec les doses addi-

(15) B.A. BRODIE, P.A. SHORE et A. PLETSCHER ont constaté les variations suivantes de sérotonine dans le cerveau du rat, sous l'influence de diverses substances (dosages de sérotonine réalisés quatre heures après l'administration de ces substances).

1° Alcaloïdes du *Rauwolfia* :

	Taux de sérotonine
Réserpine	0,06
Réséridine (récanescine)	0,05
Resciunamine	0,09
Isoréséridine	
Méthyl-réséridine	
Acide réséridique	} 0,42 à 0,52
Réséridine	
Serpentine	
Ajmaline	
Ajmalicine	
	témoin : 0,57

On constate que les animaux ayant reçu 2 mg/kg d'alcaloïde en I.V. ont une diminution de la sérotonine cérébrale pour les trois premiers alcaloïdes. Ceux-ci ont sans doute épuisé la réserve cérébrale en sérotonine.

2° Hypnotiques, narcotiques, analgésiques, (phénobarbital, barbital, morphine, scopolamine, Δ -amphétamine, cortisone, etc.). Aucun effet sur le taux de sérotonine.

3° Drogues hallucinogènes ou psychotropes (L.S.D. 25), mescaline : aucune variation de la sérotonine.

4° Chlorpromazine, fentanyl (même avec production de convulsions) : aucun effet sur le taux de la sérotonine cérébrale.

tives de réserpine. L'excitabilité augmente donc quand un excitant persiste. Rappelons que la réserpine abaisse le seuil de l'électrochoc.

Or l'apport croissant de réserpine augmente les échanges $Si \rightarrow Se$, et l'activité métabolique, donc l'excitabilité (augmentation de Ki).

2) Si au contraire l'expérience est faite en laboratoire obscur et silencieux (donc sans stimulation pouvant provoquer une dépolarisation), on observe des modifications de l'E.E.G. inverses. On voit apparaître des tracés de sommeil identiques à ceux observés avec le largactil et on peut admettre une augmentation de Si sans libération vers Se , d'où surpolarisation et inhibition. Cependant les résultats obtenus sont fonction des doses. Or, des doses trop importantes provoqueraient finalement un passage de Si vers Se et possibilité de décharges paroxystiques analogues aux crises épileptiques ou confusionnelles constatées en clinique.

b) *A l'état pathologique*, nous pouvons admettre que la répartition Si/Se est perturbée. Il semble bien que ces variations du taux de la sérotonine soient, sinon à l'origine, du moins en rapport avec certaines affections mentales. Nous devons signaler les importants travaux de G.A. BUSCAINO et de son école.

Cet auteur rappelle que la *présence de 5 H.T. est indispensable au bon fonctionnement de la cellule nerveuse*. Ce fonctionnement peut être perturbé soit par excès, soit par insuffisance de 5 H.T. Il est à remarquer que seule la *sérotonine intra-cérébrale est en cause*. Il est en effet remarquable de voir que les tumeurs argentaffines de l'intestin ne provoquent pas de troubles psychiques : les auteurs scandinaves THORSON, BIORKMAN et WALDENSTOM ont en effet décrit en 1952-1954, le syndrome provoqué par ces tumeurs carcinoïdes malignes, dont une étude française récente de GEOFFROY et coll. (1958) reprend les traits saillants : signes *abdominaux* (douleurs, diarrhées, hépatomégalie, ascite), signes *cutanés et muqueux* (rougeur de la face et des muqueuses, dilatation des veines du visage, atrophie cutanée, orages vasomoteurs ou attaques de « flushing » des auteurs suédois durant deux à dix minutes), signes *respiratoires* (dyspnée expiratoire), signes cardiaques (atteinte endocardique du cœur droit avec sténose pulmonaire ou tricuspide).

Au cours de ce syndrome, on trouve dans les urines une dose considérable de 5-hydroxy-indol-acétique provenant de la désamination oxydative de 5 H.T., qui peut atteindre 140 à 628 mg par vingt-quatre heures (SJOERDSMA et UDENFRIEND). G.A. BUSCAINO et L. STEFANACHI trouvent également une augmentation de 5 H.I.A.A. dans les phéochromocytomes et les chorio-épithéliomes, et apportent leurs résultats concernant 20 tumeurs de l'appareil gastro-intestinal (1957).

Or nous avons vu que la sérotonine, contrairement au tryptophane et au 5-hydroxytryptophane, ne franchissait pas (sauf chez la souris) la barrière hémato-méningée. C'est peut-être là la raison de l'absence de troubles mentaux au cours de ces tumeurs. C'est aussi la raison majeure de l'absence d'action de la sérotonine en thérapeutique psychiatrique. Par contre, chez certains malades mentaux, on constate une augmentation de 5 H.T. Les travaux de BUSCAINO et STEFANACHI, en 1957, apportent les résultats suivants (réaction positive) :

- dans 18 % des cas de troubles de la circulation cérébrale ;
- 17 % des cas de maladies inflammatoires et dégénératives ;
- 15 % des cas de névroses ;
- 11 % des cas de maladies organiques du système nerveux.

Dans la schizophrénie, la réaction est positive dans 50 % des cas, et plus particulièrement dans les formes paranoïdes et catatoniques.

Toutes ces recherches correspondent aux théories de l'action psychique de substances possédant un radical indol (théorie de l'indol dans la schizophrénie de TURNER, MERLIS et ANN CARL) (16).

Quel peut être alors le rôle de la réserpine dans tous les syndromes schizophréniques ? Puisque l'on constate une augmentation de 5 H.I.A.A. sous traitement réserpinique, il faut admettre que la réserpine a fait sortir la sérotonine du cerveau. Cette sortie modifie le rapport Si/Se et, en épuisant finalement le stock de sérotonine, entraîne le calme par impossibilité de dépolarisation ultérieure.

Or, au cours de cette élimination, *il y a eu un passage de Si vers Se provoquant une première phase d'excitation avant d'arriver à un stade de dépolarisation.*

Cette action excitante est particulièrement nette en clinique, mais *elle va varier suivant les doses de réserpine utilisée.*

I. — Nous avons constaté que *les petites doses* provoquaient pour certains malades des phénomènes d'excitation croissante, et chez d'autres apportaient le calme et le sommeil.

Or les phénomènes d'excitation apparaissent chez les sujets à l'état neuronique surpolarisé avec une hyperexcitabilité neuro-musculaire importante (avec excès de Ki). La prise de 2.5 mg de réserpine en cinq jours entraîne :

- 1) Une augmentation croissante de l'excitabilité nerveuse et musculaire (au niveau des temps longs, sans variations au niveau des temps courts).

(16) *Am. J. Psych.*, décembre 1955, vol. 112, n° 6.

- 2) Une baisse constante de la kaliémie et une baisse fréquente de la kaliurie (d'où augmentation de K_i).
- 3) Une baisse constante de la natrémie (2,85 g à 3,10 g) et des variations de la natriurie (50 % des cas, augmentation et 50 % des cas, diminution), ces variations correspondant à celles de l'activité métabolique et à l'accélération des échanges $K^+ - Na^+$.
- 4) Une augmentation constante de la calcémie et de la calciurie (300 à 420 mg/24 heures) et une augmentation de la magnésémie sans variations franches de la magnésurie.

Ainsi, la réserpine à petites doses accélère les échanges, se traduisant sur le plan ionique *par une fuite de Ca^{++}* (baisse possible de Ca^{++} membranaire entraînant une diminution de l'amortisseur membranaire en facilitant les échanges $K^+ - Na^+$) et augmentation de K_i , et, sur le plan métabolique, *par une légère augmentation de l'azotémie*. On connaît d'ailleurs la boulimie de certains malades sous traitement réserpinique. Enfin, ces faits concordent avec les constatations expérimentales montrant une augmentation de poids de la surrénale et du nombre des cellules basophiles de l'hypophyse antérieure (TUCHMANN-DUPLESSIS).

On comprend alors que la réserpine à petites doses soit mélancoligène (P. ABELY) puisqu'elle augmente l'excitabilité nerveuse, donc la repolarisation chez des mélancoliques déjà hyperexcitables, c'est-à-dire surpolarisés, alors qu'elle améliore les mélancoliques dépolarisés.

Ainsi, à petites doses, la réserpine accélère les échanges Si/Se et parallèlement K/Na.

II. — *A doses fortes* (7 à 15 mg), la réserpine conduit rapidement au calme, mais ce calme est précédé dans les douze à vingt-quatre premières heures, parfois plus longtemps, d'un état d'agitation croissante lié, à notre sens, à un *brusque passage de Si vers Se* et une brutale accélération métabolique cellulaire avec échanges très rapides $K^+ - Na^+$. Dans ces conditions, il est possible d'avoir de véritables états confusionnels et même des états de stupeur catatonique, ou de crises d'épilepsie généralisée.

Nous avons constaté ainsi une brutale aggravation de bouffées confuso-oniriques mineures se transformant en quelques heures en délirium tremens (avec hyperexcitabilité croissante).

Mais l'orage passé, l'épuisement en Si/Se conduit à une baisse de l'excitabilité neuro-musculaire avec ralentissement des échanges ioniques et obtention du calme et du sommeil. Ainsi, la réserpine à doses assez fortes et prolongées provoque une baisse de la sérotonine,

liée à une chute parallèle du rapport Si/Se, c'est-à-dire sur le plan cellulaire, une baisse du rapport K/Na et une diminution de l'excitabilité.

On peut donc dire que *les effets sédatifs de la réserpine sont en relation avec la mobilisation de sérotonine qui quitte ses réserves, tandis que l'excès de sérotonine endogène libre dans le cerveau provoque une action stimulante* qui disparaîtra avec la perte du capital en sérotonine.

e) L'IPRONIAZIDE

L'iproniazide est un inhibiteur de la monoamine-oxydase, diastase assurant la destruction de la sérotonine libre. Ainsi, Se n'est pas détruit, si bien qu'il y a diminution du rapport Si/Se, et phénomènes de dépolarisation avec accélération métabolique et des échanges ioniques. On conçoit que l'iproniazide soit ainsi préconisé dans les états dépressifs, créant un bien-être, une augmentation de l'appétit et de l'énergie, faits que nous avons constatés en clinique. A doses trop fortes, l'iproniazide peut même provoquer de l'agitation et même des symptômes de type paranoïde. On peut donc admettre que c'est *la sérotonine libre* qui est à l'origine des phénomènes d'excitation.

Dans le même sens, certains auteurs (HOAGLAND) ont émis l'hypothèse que le L.S.D. 25 inhiberait l'amino-oxydase responsable de la destruction de la sérotonine, ce qui expliquerait ses effets excitants.

L'association réserpine + iproniazide, en faisant fuir Si et en bloquant la destruction de Se, va tendre à réaliser un rapport Si/Se = 1 et augmenter temporairement l'excitation. CHESSIN, KRAMER et SCOTT (1957) ont d'ailleurs montré chez l'animal que ces deux produits donnent une stimulation prolongée se caractérisant par une trémulation motrice et des tressaillements préconvulsifs qui ressemblent aux effets provoqués par *l'amphétamine*. Ces effets d'excitation sont supprimés par la chlorpromazine (GYERMEK, 1955), sans doute par son action adrénolytique et repolarisante, alors qu'elle n'a pas d'action sur la sérotonine.

f) SEROTONINE ET NORADRENALINE

Il semble en effet y avoir un certain parallélisme entre les modalités de mise en liberté de sérotonine et de noradrénaline et la persistance de leur disparition dans les divers organes sous l'influence de la réserpine. En effet, HOLZBAUER et VOGT (17) ont signalé que

(17) J. *Neurochem.*, 1955, I, 8-11.

la concentration en noradrénaline de l'hypothalamus chez le chat s'abaisse sous l'influence de la réserpine. KRONEBERG et SHUMANN (1957) admettent une corrélation entre l'action sédatrice des alcaloïdes du *Rauwolfia* et l'appauvrissement des surrénales en adrénaline. BRODIE et coll. (1957) mettent en évidence une action directe de la réserpine sur les réserves périphériques de la noradrénaline.

g) SEROTONINE ET ACETYLCHOLINE

Les constatations expérimentales actuelles sont encore trop fragiles pour que l'on puisse avoir une opinion nette. Nous rappelons seulement que la *sérotonine* aurait un effet inhibiteur sur la cholinestérase. Au niveau du cœur, la sérotonine aurait une action biphasique, d'abord inotrope et chronotrope négatives, de caractère *cholinergique*, puis inotrope et chronotrope positives, de caractère adrénergique.

La sérotonine aurait enfin un effet *histaminergique* et *anti-curare*.

En conclusion, il semble donc, d'après notre hypothèse, que l'on puisse agir au niveau de certaines formations hypothalamiques soit en inhibant leur dépolarisation grâce à la chlorpromazine sympatholytique et en rétablissant ainsi une polarisation moyenne physiologique, soit en rétablissant la polarisation moyenne de ces formations, lorsqu'elles sont *surpolarisées*, grâce à la réserpine. Si l'on augmente les doses, on aboutira dans l'un et l'autre cas à une *inhibition fonctionnelle* (par surpolarisation dans le premier cas, par dépolarisation stable dans le second) de ces formations hypothalamiques. Le syndrome d'excitation motrice secondaire et non plus immédiat par passage de Si vers Se qui peut alors apparaître, viendrait de la prédominance des formations nerveuses centrales pour lesquelles un mécanisme adrénergique ou sérotonergique ne peut être incriminé.

C'est peut-être ainsi qu'il est possible d'expliquer le syndrome excitomoteur (myoclonies) qui apparaît parfois avec des doses fortes d'agents neuroleptiques. Ce syndrome pourrait être la conséquence de la libération des voies réflexes, plus primitives, de leur contrôle hypothalamique et cortical. Il n'est pas interdit de penser que ce syndrome excitomoteur qui met en jeu d'autres cellules et d'autres voies nerveuses *sans doute phylogénétiquement plus anciennes*, fasse appel à la médiation *cholinergique*. Ce qui expliquerait alors l'*efficacité des anticholinestérasiques dans leur traitement*. Il n'est pas sans intérêt de signaler que le *diparcol* (diéthazine) est puissamment *anticholinergique*. Il serait peut-être intéressant de reprendre l'étude de ce corps dans les indications de la chlorpromazine afin de voir si l'apparition d'un syndrome parkinsonien similaire est indispensable à la réussite du traitement.

Enfin, comme LEROY et SIGWALD le signalent, les myoclonies apparaissant sous l'action de ces agents sont à rapprocher des *myoclonies physiologiques de la première phase de l'endormissement* et personne ne peut contester le rôle repolarisant du sommeil physiologique. Inversement, l'insomnie peut être due sans doute soit à une dépolarisation non compensée, soit à une surpolarisation centrale. Ceci expliquerait pourquoi on peut traiter (COIRAULT) avec succès certaines insomnies de ce dernier type par des amphétamines, celles du premier type par de l'insuline, du glucose et du K^+ . C'est peut-être aussi la raison qui fait que certaines insomnies réagissent à la réserpine et que d'autres réagissent mieux à la chlorpromazine.

Si la réserpine à doses fortes facilite la dépolarisation, on comprend mieux que, sous son influence, la stimulation directe des centres vaso-moteurs du cerveau moyen et des régions médianes de l'hypothalamus conserve des réponses inchangées. SCHNEIDER, HARRISON et GOTHA ne trouvent pas d'élévation du seuil d'excitabilité des centres autonomes à la stimulation électrique. Elle abaisse même le seuil de l'électrochoc, facilite les convulsions dues au penta-méthylènetétrazol et les prolonge (E.H. JENNEY) (18).

Par contre, l'action de la *pyridoxine* (vitamine B_6), dans certains syndromes tels que le *délirium tremens*, s'explique simplement. La pyridoxine est nécessaire à l'action de la décarboxylase qui transforme le 5-hydroxytryptophane en sérotonine, et la déficience en vitamine B_6 conduit à un syndrome de dépolarisation avec inhibition du type Korsakoff. On sait l'intérêt de la vitamine B_6 dans le traitement des ivresses aiguës et du délire aigu alcoolique.

Nous voudrions encore signaler une autre notion. ROTHLIN attire l'attention sur ce fait que, chez l'animal, l'action des drogues *psycho-actives est prédominante sur les symptômes végétatifs*, chez l'homme *sur le psychisme*. N'est-ce pas parce que chez l'homme (LABORIT), les voies libres, non conditionnées, s'équilibrent avec les voies conditionnées ? L'action prédominante des drogues sur ces dernières, comme le montre la concentration maxima des neuro-hormones que nous pouvons dire du conditionnement (adrénaline et sérotonine) dans l'hypothalamus, fait que chez l'animal, *moins « indéterminé », l'action végétative prédomine*. L'autorégulation entre déterminisme et indéterminisme, nécessaire à la prise de conscience, ne peut être influencée puisque n'existant qu'à un faible degré. De même, les syndromes excitomoteurs des neuroleptiques ne peuvent être que difficilement étudiés chez l'animal. Il faut atteindre le singe pour les mettre facilement en évidence, c'est-à-dire atteindre dans l'échelle animale un

(18) *Fed. Proc.*, 1954, 15, 439.

niveau où la prédominance de l'indéterminisme cortical sur le conditionnement hypothalamique, lorsque ce dernier sera plus ou moins complètement inhibé, pourra s'extérioriser.

Il en résulte qu'à notre avis, comme le disait aussi récemment ABELY, les études de psychopharmacologie peuvent être « dégrossies » sur l'animal, mais elles devront être précisées et développées sur l'homme, car ce dernier est le seul à présenter une autorégulation complexe entre formations gardant des « tracés » et formations n'en gardant pas.

D. — SYNTHÈSE SUR LES SUBSTANCES MÉDIATRICES DE LA TRANSMISSION DE L'INFLUX NERVEUX

Nous pouvons remarquer que le mécanisme d'action des drogues variées fait appel à *l'influence de ces drogues sur le potentiel de membrane*, c'est-à-dire sur le potentiel d'oxydo-réduction, sur les systèmes enzymatiques, sur le métabolisme cellulaire, conduisant à *des déplacements électroniques*. Ce sont finalement les déplacements électroniques qui permettent l'influx nerveux ; grâce à *des systèmes à haut pouvoir énergétique*, cet influx retrouve le long de son trajet à travers les multiples barrières synaptiques qui l'orienteront préférentiellement dans une direction plutôt qu'une autre, une nouvelle impulsion, une augmentation de son voltage lui permettant d'aller plus loin vers l'organe qu'il veut commander. Nous trouvons ainsi des transmetteurs chimiques variables suivant les types de fibres nerveuses et suivant le point de départ de l'impulsion.

Ils paraissent avoir tous un rôle identique, c'est-à-dire un *rôle de dépolarisation membranaire*, mais leur *degré d'action variable* dépend de la quantité libérée et du potentiel membranaire de chaque cellule, fonction de son métabolisme propre et de la configuration spatiale de ses molécules protéiques.

Le résultat obtenu est toujours :

1° Une *dépolarisation membranaire* avec fuite de Ki^+ et entrée de Na^+ dans la cellule.

2° Une *augmentation de l'activité métabolique* provoquée par cette dépolarisation (système auto-régulé), conduisant au mécanisme inverse : sortie active de Na^+ de la cellule, rentrée de K^+ .

Suivant les doses libérées, les résultats vont varier :

1° A *doses faible*, l'activité métabolique compense au delà la dépolarisation : il n'y aura pas dépolarisation mais surpolarisation (excès de Ki). On sait que de petites doses d'acétylcholine ou d'adrénaline

entraînent une surpolarisation. Il en est vraisemblablement de même pour la *sérotonine*, puisque l'apport de 5-hydroxytryptophane augmente le taux de sérotonine liée, provoque de l'excitation par excès de polarisation (augmentation de Si) avant d'arriver à une atonie par surpolarisation (trop de Si sans passage vers Se).

2° A doses fortes, la fuite de K^+ est plus importante que la réponse métabolique. C'est une dépolarisation (excès de Na intracellulaire).

On note ces faits :

— pour l'*acétylcholine* (injection d'acétylcholine, syndrome myasthénique, excès d'Ach. dans l'épilepsie, etc.);

— pour l'*adrénaline* (dépolarisation cardiaque, mais aussi nerveuse, action épileptogène, rôle dans les psychoses ?);

— pour la *sérotonine*, puisque nous avons vu que la réserpine à haute dose ou l'iproniazide, augmentant la fuite de Si ou bloquant la destruction de Se, provoquaient une dépolarisation avec inhibition psychique ou motrice conduisant au calme, au sommeil, à un état catatonique, etc.

En somme, nous aurons le schéma suivant :

1) *Polarisation normale* :

$$\frac{Ki}{Ke} \frac{Ki}{Nae} = \frac{Ach. i}{Ach. e} = \frac{Noradrén. i}{Noradrén. e} = \frac{Si}{Se}$$

2) *Surpolarisation* :

$$\frac{Ki}{Ke} \frac{Ki}{Nae} = \frac{Ach. i}{Ach. e} = \frac{Noradrén. i}{Noradrén. e} = \frac{Si}{Se}$$

d'où excitation puis *inhibition* (stupeur catatonique, par exemple).

3) *Dépolarisation* :

$$\frac{Ki}{Ke} \frac{Ki}{Nai} = \frac{Ach. i}{Ach. e} = \frac{Noradrén. i}{NORAdrén. e} = \frac{Si}{Se}$$

d'où excitation puis *inhibition* (aboulie, indifférence, catatonie, par exemple).

IV.. — L'activité métabolique cellulaire

Si nous avons précisé les problèmes ioniques qui nous extériorisent le mécanisme de l'activité neuronique directement ou par l'intermédiaire de médiateurs chimiques (acétylcholine, noradrénaline,

sérotonine...), nous ne devons pas oublier que ces variations ioniques sont fonction de l'activité métabolique cellulaire.

— Rappelons en effet qu'il faut un fonctionnement normal de la pompe à sodium pour obtenir un rejet actif de Na^+ de la cellule et une rentrée de K^+ dans la cellule.

Quels sont donc les systèmes énergétiques qui règlent le fonctionnement de cette pompe à sodium ?

En présence du tissu nerveux, on peut se demander s'il n'existe pas une spécialisation métabolique telle qu'elle puisse expliquer à elle seule l'originalité du fonctionnement neuronique.

Or, en l'état actuel des recherches, bien des inconnues demeurent.

Si l'on sait que le métabolisme hydrocarboné est essentiel et obligatoire sous peine de destruction cellulaire, on ignore encore quels sont les systèmes enzymatiques spécifiques qui conditionnent la rapidité du flux électronique le long de la chaîne biocatalytique cellulaire, flux variable dans son intensité et sa rapidité, selon la spécificité de chaque neurone ou groupe neuronique, en somme selon la zone de tissu cérébral étudié et selon sa spécialisation fonctionnelle.

Quoi qu'il en soit, nous devons rappeler les principales données actuellement connues. Les travaux sont fort nombreux et il serait téméraire de les citer tous. Depuis les premières recherches de THUDICHUM en 1889, les efforts se poursuivent dans tous les laboratoires du monde. Citons cependant, indépendamment de tous ceux qui ont porté sur les variations ioniques que nous avons déjà cités, les travaux de DIXON (1953-1954), de G.W.F. EDGAR, de KABAT, de KEYNES, de NACHMANSOHN ; en U.R.S.S., ceux de A.V. PALLADINE et de ses collaborateurs, l'important travail enfin, de G.A. BUSCAINO (1950) portant sur la biochimie topographique du système nerveux.

La grande difficulté actuelle est l'étude de la biochimie fonctionnelle du cerveau, étude infiniment plus difficile que celle de la statique biochimique (étude des lipides, des nucléotides, des composés phosphorés, des lipides...). Or, il paraît indispensable pour mieux comprendre le fonctionnement cérébral, d'analyser les diverses phases de transformation métabolique qui surviennent au cours de l'activité même du système neuronique et qui conditionnent le mouvement incessant des ions à travers la membrane cellulaire.

Il paraît en effet essentiel de connaître les variations métaboliques dans les phases d'inhibition et d'excitation.

Une méthode consiste à étudier les processus biochimiques au cours de l'onto et de la phylogenèse (travaux de KREPS et coll., 1946-1950). Il fut ainsi démontré que dans la branche d'évolution des vertébrés, l'intensité de la respiration augmente tandis que celle de la

glycolyse anaérobie diminue. Il y a, dans l'échelle de l'évolution, une augmentation de l'activité des cytochrome-oxydases et de *tout le système cytochrome* dans le tissu cérébral.

Cette même évolution a lieu sur le plan ontogénique. Elle s'apprécie par l'étude des substances cérébrales au cours du développement embryonnaire et post-embryonnaire (le taux des phospholipides augmente avec l'âge et se trouve lié à la myélinisation des fibres nerveuses). L'importance du métabolisme phosphoré est considérable : cela se conçoit si l'on songe à l'importance des dérivés phosphorés dans la production énergétique nécessaire à l'activité cellulaire (fonctionnement de la pompe à sodium). Le renouvellement des *composés phosphorés* est plus rapide chez les animaux à sang chaud que chez les animaux à sang froid (GOSTEVA, cité par PALLADINE).

« Etant donné que la complication et le perfectionnement des fonctions du système nerveux central sont liés à une intensification du métabolisme des composés phosphorés compliqués, on peut considérer que ces composés jouent un rôle important dans les processus biochimiques liés avec l'activité fonctionnelle du cerveau. » (PALLADINE, 1956.)

HYDEN, dans une suite d'études (1952) sur des coupes congelées de cellules nerveuses, a montré que la composition de ces cellules change avec le temps : le taux des nucléoprotéides y diminue et leur place est prise par les lipoprotéides.

La base chimique de la fonction du neurone est, selon PALLADINE, une désintégration et un renouvellement des nucléoprotéides. La fatigue neuronique, le vieillissement entraînent un déplacement des acides nucléiques vers des composés de type lipoïde. Inversement, vers le jeune âge, c'est une prédominance des glycolipides et surtout des gangliosides, puis des cérébrosides.

En somme, nous voyons apparaître une série de substances biochimiques dont le rôle varie suivant l'importance et la rapidité des exigences de la vie neuronique : dérivé glucosé pour les actions immédiates, dérivés protéiques, dérivés lipidiques enfin. Nous allons voir les caractéristiques de chacun.

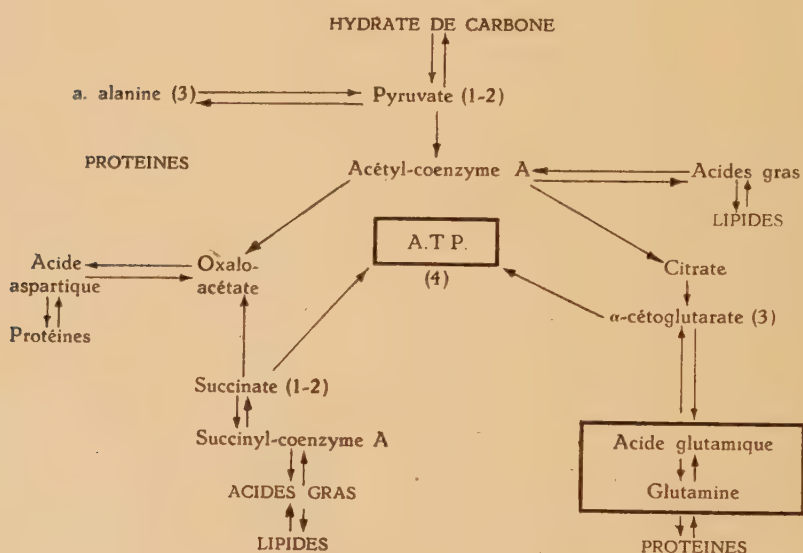
A. — LE MÉTABOLISME GLYCOGÉNIQUE

Il représente par excellence le *métabolisme oxydatif de la cellule nerveuse*.

Il faut retenir les travaux de STRICKLAND (1956), de ASBOE-HANSEN (1954) concernant l'importance des hydrates de carbone dans certaines maladies du système nerveux. Certains polysaccharides jouent

raient un rôle essentiel au niveau du tissu nerveux. HESS, en 1953 puis 1955, pensa que ces mucopolysaccharides étaient des composants de la substance fondamentale inter-cellulaire (pour d'autres, ils entraient dans la composition protoplasmique des cellules gliales — cité par EDGAR).

Nous pouvons schématiser le métabolisme de ces mucopolysaccharides (d'après EDGAR, 1957 ; à partir de TOWER, 1956) :



Il faut retenir que les réserves du cerveau en glycogène sont faibles en raison du fait que celui-ci utilise presque exclusivement les hydrates de carbone comme source immédiate d'énergie, ceci en opposition aux muscles cardiaque et squelettiques, capables de faire dériver une partie de leurs besoins des graisses et acides aminés.

La dépendance du système nerveux en glucides est donc complète et nous savons les troubles neurologiques et psychiques que peuvent entraîner une hypoglycémie ou un diabète sucré.

L'étude de ce métabolisme nous fait apparaître deux phases successives : l'une aboutit à la transformation du glycogène (ou du glucose) en *acide pyruvique* et se fait en anaérobiose ; l'autre reprend l'*acide pyruvique*, le fait entrer dans le cycle citrique de KREBS (cycle des acides tricarboxyliques), ce catabolisme étant aérobie.

a) GLYCOGENOLYSE ET GLYCOLYSE ANAEROBIES

La cellule utilise à la fois le glycogène et le glucose. La dégradation du glycogène cellulaire consiste en une phosphorylation donnant naissance à l'ester glucose 1 phosphorique ; sous l'action d'une mutase (nécessitant la présence de cystéine et Mg^{++}), cet ester de CORI va être transformé en ester glucose 6 phosphorique (ester de ROBISON).

Le glucose peut donner directement l'ester de ROBISON sous l'influence d'une hexokinase par transphosphorylation aux dépens de l'acide adénosine triphosphorique (A.T.P.). Cette hexokinase exige la présence d'insuline, sinon son action est inhibée par l'hormone diabétogène (l'action de l'insuline étant antagoniste de cette dernière).

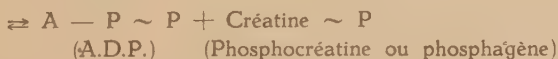
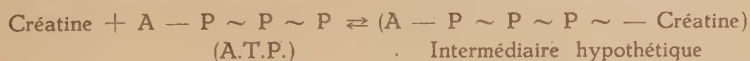
Grâce aux mutase et phosphorylase et à l'apport d'A.T.P., nous observons ensuite le passage au fructose 1-6 diphosphate lequel va se dégrader en 2 molécules de triose phosphate. A ce stade, le point crucial du métabolisme consiste en une oxydo-réduction du phosphoglyceraldéhyde en acide phospho 3 glycérique avec reconstitution d'A.T.P.

Enfin, la formation d'acide pyruvique, terme du métabolisme anaérobie, est couplée avec des enzymes exigeant la présence de Mg^{++} , K^+ et A.D.P.

Durant toute la dégradation des sucres, nous avons observé un cycle des phosphates-riches-en-énergie.

Ainsi, comme dans toutes les cellules de l'organisme, l'A.T.P. joue au niveau de la cellule cérébrale un rôle primordial qui ne saurait nous étonner puisque c'est à partir de l'A.T.P. que le métabolisme neuronique peut alimenter la pompe à sodium. On sait que, pour que cette énergie soit utilisable et rentable, il faut deux conditions, la première que l'énergie une fois utilisée puisse être reconstituée, la deuxième qu'elle puisse être mise en réserve afin que l'organisme n'en soit pas dépourvu.

Ces conditions sont remplies grâce au transfert enzymatique du groupement phosphorique à une molécule de créatine pour former la phosphocréatine, permettant la mise en réserve d'énergie.

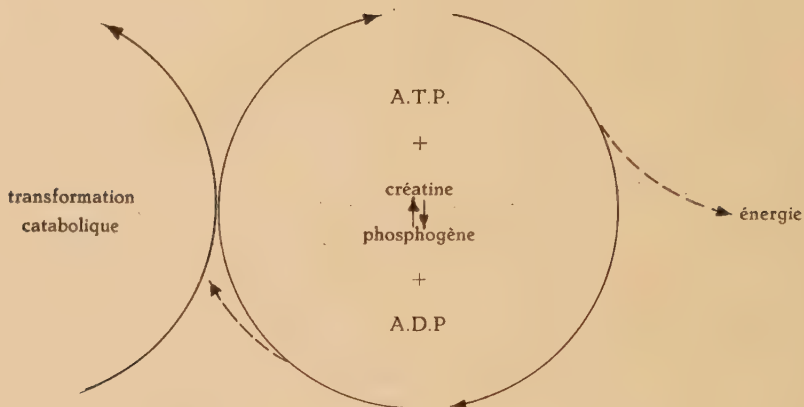


Secondairement, nous aurons :



N.B. : $\sim$ = liaison à haut potentiel (LIPMAN).

LIPMANN (d'après BALDWIN) a ainsi proposé le système dynamo-énergétique suivant :



b) METABOLISME DE L'ACIDE PYRUVIQUE

Deux voies s'offrent à ce moment : ou le métabolisme continue en anaérobiose et donne naissance, sous l'influence de la protéine C, à l'acide lactique, ou bien un taux suffisant d'oxygène est présent dans le milieu et l'acide pyruvique (C3) va être dégradé en CO_2 et OH_2 .

La première étape est primordiale : elle consiste en une décarboxylation et une oxydation de l'acide pyruvique, précédant la condensation en acide oxaloacétique (C4).

Les travaux d'OCHOA (1954) montrent que sous l'action conjuguée du coenzyme A (CoA), du diphosphopyridine nucléotide (D.N.P.) de cocarboxylase et de Mg^{++} , il se forme un chaînon dicarboxoné « l'acétate actif » actuellement identifié comme étant l'acétyl Coenzyme A. Ce dernier, sous l'action d'un « enzyme de condensation », passe au stade de l'acide citrique entrant dans le cycle tricarboxylique de KREBS ; celui-ci donne naissance à l'acide α céto-glutarique (C5) et enfin à l'acide oxaloacétique (C4), par l'intermédiaire du cycle des acides dicarboxyliques en C4 (succinique, fumarique, malique).

Finalement, le cycle citrique aboutit à la formation de CO_2 et OH_2 par oxydation de l'acide pyruvique, selon la réaction :



Nous voyons donc, lors de cette seconde phase du métabolisme glucidique, la participation de la vitamines B1 (cocarboxylase) de l'acide pantothénique (CoA), de la vitamine B6 et l'importance des groupements SH (du CoA).

La dépendance du système nerveux en glucose est telle que la déficience d'un de ces facteurs entraînera une perturbation dans la dégradation de l'acide pyruvique.

Ce métabolisme oxydatif est primordial pour la cellule nerveuse. Il ne faut pas oublier en effet que le cerveau utilise le quart de l'oxygène nécessaire à l'organisme (KETY et SCHMIDT). Toute perturbation du métabolisme oxydatif provoquera des altérations, d'abord fonctionnelles, puis lésionnelles des cellules nerveuses.

c) LE ROLE DE CERTAINS ACIDES AMINES

Parmi ceux-ci, l'acide glutamique et la glutamine, étant donné leur taux élevé dans le tissu nerveux, semblent particulièrement importants dans le métabolisme cérébral, bien que leur action sur celui-ci soit encore assez obscure.

L'acide glutamique est le siège de plusieurs réactions enzymatiques.

1° L'ammoniaque formée au cours de la désamination oxydative des acides aminés se fixe sur l'acide glutamique et donne la glutamine. Cette réaction nécessite la présence d'A.T.P. et de Mg^{++} ; elle est réversible sous l'effet de la glutaminase dont l'action est maxima pour un pH à 8,5 environ; elle est inhibée par l'acide glutamique et activée par certains anions ($PO_4...$ $SO_4...$ citrates) (WAELESH et OWADES).

2° La décarboxylase de l'acide glutamique libère de grandes quantités d'acide γ -aminobutyrique; bien que mal connu, la plupart des auteurs pensent que ce dernier est converti en acide succinique par transamination. Son rôle sur le métabolisme cérébral paraît, à l'heure actuelle, considérable.

3° Une transamination spécifique nous mène à la réaction suivante :

acide glutamique + acide oxalacétique $\rightleftharpoons$ acide α -cétoglutarique + acide aspartique

4° Par désamination oxydative, l'acide glutamique se transforme en acide amino-glutarique, puis en acide α -cétoglutarique.

Ainsi, l'acide glutamique joue deux rôles importants : détoxication et intervention dans le cycle citrique.

Il agit d'ailleurs sur le métabolisme des sucres puisqu'il inhibe la glycolyse anaérobie et favorise la glycolyse aérobie (KREBS, WEIL-MALHERBE). Pour certains, ce résultat ne serait pas dû à une action directe sur les processus métaboliques, mais à une inhibition enzy-

matique. Pour d'autres, au contraire, l'acide glutamique agirait sur l'équilibre ionique cellulaire. En effet, *il favorise l'entrée du potassium dans la cellule* et participe activement au maintien du stock potassique intra-cellulaire (KREBS et EGGLESTON).

D'autre part, NACHMANSOHN et JOHN, sur des cellules libres du cerveau, montrent que l'addition d'acide L-glutamique au milieu, réactive la choline-acétylase.

Quant à la provenance de cet acide glutamique, KREBS, EGGLESTON, HEMS, tendent à montrer l'existence de deux sources : la glutamine et l'acide α -cétoglutarique.

Le rôle des autres acides paraît actuellement moins net. L'acide aspartique et l'alanine jouent certainement un rôle très important du fait des réactions de transamination qu'ils entraînent.

acide glutamique + acide pyruvique $\rightleftharpoons$ acide α -cétoglutarique + alanine
acide glutamique + acide oxaloacétique $\rightleftharpoons$ acide α -cétoglutarique + acide aspartique

Quant à la cystéine et au glutathion réduit, rappelons qu'ils augmentent la synthèse de l'acétylcholine (FELDBERG et MANN) dont nous avons vu l'importance dans le transport de l'influx nerveux.

d) EN CONCLUSION

C'est une notion aujourd'hui classique que l'activité du système nerveux est étroitement liée au métabolisme glucidique. Nous avons vu que le catabolisme des glucides nécessite la présence l'A.T.P. dans le premier stade de leur dégradation. Cette glycolyse provoque ultérieurement la resynthèse de l'A.T.P.

1° Il est donc certain que la capacité fonctionnelle du système nerveux est étroitement liée à sa teneur en A.T.P. et en ses produits de déphosphorylation : A.D.P. - A.M.P. Pour l'instant, on ne peut cependant préciser si des anomalies dans le métabolisme de l'A.T.P. ou si son insuffisance sont à l'origine des troubles neuro-psychiques.

2° Par contre, il est classique de noter les troubles neuro-psychiques liés aux variations métaboliques des hydrates de carbone, tels que : le diabète et ses troubles neurologiques (périphériques ou centraux), le syndrome hypoglycémique clinique ou thérapeutique (Sakel). Connaissant l'importance essentielle du métabolisme des hydrates de carbone sur les mouvements ioniques cellulaires, on conçoit que toute atteinte métabolique entraînera des phénomènes de dépolarisation (fuite de K^+ , entrée de Na^+ dans la cellule) puis des lésions définitives si le métabolisme oxydatif n'a pas été rétabli. Ces faits conduisent, dans nombre de cas psychiatriques (états confusionnels, états de mal épileptique prolongés, états comateux, etc...), à utiliser

le glucose hypertonique (jusqu'à des solutions de 30 %) avec insuline et potassium + magnésium.

3° L'importance du métabolisme de l'acide pyruvique est évidente puisque c'est par l'intermédiaire du cycle de KREBS que la cellule nerveuse va vivre en métabolisme oxydatif, le seul capable d'apporter l'énergie nécessaire au fonctionnement cellulaire.

Non moins important dans ce cycle est l'acide glutamique dont on sait son rôle comme agent ammonio-régulateur, s'opposant à chaque instant à toute élévation du taux des ions NH_4 , et son importance dans le traitement du coma hépatique et de ses troubles nerveux (travaux de WALSHE, de SHERLOCK, de CACHIN, de CATTAN, de VACHON, etc...), dans le traitement des atrophies cérébrales, etc...

Mais il n'y a pas que l'acide glutamique qui joue ce rôle ammonio-régulateur. Il y a aussi l'alanine et surtout l'acide aspartique dont les travaux actuels de LABORIT et coll. montrent le rôle capital dans le métabolisme général et son influence sur l'élimination des ions NH_4 .

4° Les diverses enzymes qui seraient présentes dans les mitochondries ont évidemment un rôle essentiel au cours de toutes les phases métaboliques des hydrates de carbone. Nombre d'affections du système nerveux, d'intoxications diverses agissent par l'intermédiaire de ces systèmes enzymatiques mais on connaît mal les mécanismes exactement intéressés au niveau du système nerveux central. Divers travaux ont précisé surtout l'influence de ces perturbations enzymatiques dans les atteintes des nerfs périphériques, et particulièrement dans la dégénérescence Wallerienne (cholinestérase, choline-acétylase, phosphatases alcalines, nucléotidase, β -glycuronidase, etc...).

Il faut cependant signaler ici le rôle néfaste de l'alcool sur tous les systèmes enzymatiques et son action sur la consommation d' O_2 par le tissu cérébral (abaissement de la consommation d' O_2 de 15 % dans le coma éthylique aigu). De même, les anesthésiques généraux provoquent une inhibition enzymatique. Selon RICHTER (1952), il y aurait une baisse de l'énergie au stade économique par blocage probable des systèmes enzymatiques.

5° Nous avons vu enfin le rôle capital des diverses vitamines à tous les échelons de la transformation des glucides : vitamines PP, B1, B6, etc...

La carence en *thiamine* ou *vitamine B1* détermine une élévation de la pyruvicémie par entrave à la transformation de l'acide pyruvique. Les travaux de LECOQ ont montré l'importance de cette carence chez l'alcoolique dans l'apparition des accidents cérébraux aigus, des encéphalopathies type Gayet-Wernicke, des atteintes périphériques, etc, manifestations qui rejoignent celles du béri-béri.

Retenons les expériences de BROZEK, GUETZKOW et KEYS, de GUETZKOW et BROZEK (cités par ASKENAZY-LELU) faites sur 8 ob-
jecteurs de conscience.

Pendant une première période de 161 jours, ces sujets ont une restriction partielle en thiamine. Il n'y a aucun trouble.

Pendant une seconde période de 23 jours, une restriction sévère entraîne des troubles nombreux et en particulier des manifestations émotives, un accroissement des tendances neurasthéniques, des réactions dépressives. Plus tard, apparaît une « léthargie mentale ». Selon ces auteurs, la carence en thiamine n'altère pas les fonctions intellectuelles ; il n'y a qu'un retentissement sur la sphère affective.

— La vitamine B6 présente une importance analogue et il n'est pas, dans cette étude, de place pour évoquer les troubles réalisés par carence en pyridoxine : atteinte de la peau et des muqueuses et pour ce qui nous préoccupe, atteinte du système nerveux : poly-névrites, convulsions, confusion mentale, etc...

Ajoutons que VICTOR et ADAMS ont montré en 1956 l'importance de la démyélinisation liée à la carence en vitamine B6. Cette carence serait, selon TOWER, essentielle dans la démyélinisation.

L'isoniazide (comme la désoxypyridoxine) empêche l'action physiologique de la pyridoxine et cette constatation nous permet de comprendre les accidents nerveux dus à l'isoniazide. La vitamine B6 est nécessaire à la décarboxylation de nombreux acides aminés et à la formation de la sérotonine, de la vitamine PP, de la vitamine F, autant de substances nécessaires au fonctionnement harmonieux des cellules nerveuses.

Il est d'ailleurs actuellement admis que la vitamine B6 joue un rôle important dans le traitement des accidents éthyliques aigus — au même titre que la vitamine B12 dont le rôle trophique sur le système nerveux est dominant.

La carence en *vitamine PP* est incriminée dans la « folie pella-
greuse » et dans les encéphalopathies alcooliques.

L'*acide panthothénique* devrait jouer un grand rôle par l'inter-
médiaire du coenzyme A mais on ignore son action exacte en patho-
logie neurologique. Il en est de même d'autres vitamines (vitamine E,
vitamine F, vitamine H, etc...).

— La *vitamine C* active le métabolisme protéique du cerveau.

— La *vitamine E* influence considérablement le métabolisme pro-
téique du cerveau. Au cours de l'avitaminose E, PALLADINE et VER-
TAIMER ont constaté que la vitesse de renouvellement des protéines

des grands hémisphères, du cervelet et de la moelle, baisse de 50 % (technique de la méthionine marquée). De plus, elle entraîne une diminution de la cholinestérase cérébrale.

— Quant à la *vitamine H*, elle jouerait un rôle important dans la phase de transformation de l'acide oxaloacétique en acide pyruvique au cours du cycle de KREBS. Il n'est cependant pas possible à l'heure actuelle de connaître son rôle exact en pathologie neuro-psychiatrique (sa carence pourrait être à l'origine de syndrome dépressif).

B. — LES PROTÉINES

Un rôle important dans le fonctionnement du système nerveux central appartient aux protéines. La plus grande quantité de substance protéique est contenue dans l'écorce des grands hémisphères cérébraux. Il y en a moins dans l'écorce du cervelet, et relativement peu dans la moelle.

D'autre part, la substance grise contient plus de protéines hydrosolubles et moins de résidu protéique insoluble que la substance blanche. Fait plus important, A. PALLADINE et N. POLIAKOVA ont montré que les parties du cerveau fonctionnellement différentes ont une composition protéique différente.

Utilisant les isotopes radioactifs et plus particulièrement de la méthionine contenant du soufre (S^{35}), GAITONGE et RICHTER (1955) et PALLADINE et VERTAIMER, ont étudié la rapidité de renouvellement des protéines; cette vitesse de renouvellement est d'autant plus grande que le tissu nerveux étudié est plus complexe fonctionnellement et plus jeune phylogénétiquement.

Il en est de même des acides nucléiques. Il existe donc une très grande intensité métabolique des protéines et cette constatation annule la notion ancienne de protéines cérébrales relativement inertes.

Quel est alors le rôle de ce métabolisme protéique en pathologie neuro-psychiatrique? Il est actuellement difficile d'avoir une opinion formelle.

Tout d'abord, le métabolisme protéique normal est lié au cycle de KREBS. Nous avons vu l'importance de l'acide glutamique, de l'acide aspartique comme agents ammonio-régulateurs.

Les travaux de Sheila SHERLOCK ont précisé le rôle du foie: lorsque les cellules hépatiques sont détruites, et s'il existe une dérivation porte, les diverses sources de substances azotées passent

directement de l'intestin dans la circulation cérébrale et sont à l'origine des altérations de la conscience, du précoma et du coma dans les affections hépatiques.

Des travaux assez nombreux ont cherché à préciser le rôle des protéines et des acides aminés dans le comportement humain. ASCHKENASY-LELU a fait récemment une revue générale de ces recherches (1957).

C'est ainsi que la carence protéique provoque une apathie profonde, une perte de l'intérêt, voire même de l'hostilité. L'apport de mélanges d'acides aminés purs fait disparaître ces symptômes. Un travail très récent de G. PILLE, P. PALANCADE et J. LUNVEN insiste sur l'importance des troubles liés au kwashiorkor et révèle qu'un apport électrolytique satisfaisant facilite la synthèse des protéines. Il s'agit en particulier des ions potassium et magnésium.

Or nous savons que ce dernier joue un rôle considérable en tant que catalyseur de nombreuses réactions métaboliques et en tant que cation membranaire, protégeant la cellule contre une entrée excessive d'ions Na^+ (COIRAULT), permettant ainsi d'éviter un épuisement métabolique.

RAUSCH et SCHWOEBEL ont remarqué l'action stimulante sur le système nerveux central de divers acides aminés. Plus précisément, les travaux ont porté sur l'acide glutamique.

Comme il est impossible de créer expérimentalement une carence certaine, les divers auteurs se sont adressés aux méthodes de surdosage.

C'est ainsi que PRICE, WAELSCH et PUTNAM constatent qu'une surcharge en acide glutamique (12 à 20 g) diminue la fréquence des crises de petit mal. De même, DELAY, PICHOT et PUECH (1951) montrent une action favorable de l'acide glutamique dans les états d'affaiblissement intellectuel.

La dénaturation des protéines pouvait peut-être apporter des faits plus précis.

C'est ainsi que, expérimentalement, des régimes riches en gliadine (provenant du gluten), dérivé toxique de la méthionine (sulfoximine de méthionine isolé par BENTLEY) et antagoniste de la méthionine, provoquent des crises paroxystiques appelées hystérie canine, guéries par l'apport de méthionine.

Ces faits évoquent les troubles liés à la carence en méthionine que l'on constate plus particulièrement dans les populations du bassin méditerranéen : le « lathyrisme » (consommation de grandes quantités de gesse, de pois chiches) provoque en effet des troubles moteurs avec rigidité musculaire extrême dans les formes sévères.

Il est donc certain que les protéines et les acides aminés ont une importance considérable, au point que certains auteurs ont parlé d'action euphorisante de certains acides aminés.

C. — LES LIPIDES

Le cerveau humain contient 50 % de lipides (produit sec). Leur analyse est particulièrement complexe. D'après G.W.F. EDGAR, il y a :

1 — *Le cholestérol*

2 — *Les sphingo-lipides*

gangliosides :	}	hexoses (galactose)
		hexosamine + sphingosine + acide gras
		acide neuraminique + sphingosine + acide gras
cérébrosides :		hexoses + sphingosine + acide gras
sphingomyélines :		composé phosphoré + choline + sphingosine + acide gras
céphaline B :		phosphore + ? ? + sphingosine + acide gras

3 — *Les glycéro-phospho-lipides*

lécithines :	composé phosphoré + choline + glycérol + acide gras
céphalines :	composé phosphoré + glycérol + acide gras éthanolamine sérine ou inositol
acétal-phospholipides :	composé phosphoré + glycérol + aldéhyde gras éthanolamine

Les corps gras du cerveau sont donc extrêmement divers. On connaît encore mal leur rôle exact. Il semble cependant que les travaux actuels tendent à montrer qu'il n'existe pas un état statique des lipides cérébraux ; il y a au contraire de constants remaniements liés à un métabolisme particulièrement actif, en rapport avec des systèmes enzymatiques nombreux (attaquant la lécithine, la céphaline, la sphin-

gomyéline, les cérébrosides, etc.). Tous ces faits laissent des espoirs très grands dans l'étude des maladies démyélinisantes (atteinte du mécanisme essentiel de la synthèse des longues chaînes d'acides gras).

* *

V. — Le rôle de la circulation cérébrale

L'activité métabolique cérébrale est évidemment liée à la circulation. Les travaux de KETY ont montré une corrélation entre le taux d'utilisation d'O₂ par le cerveau et le niveau de la conscience, au cours de différents états pathologiques. C'est ainsi que dans les états confusionnels, et *a fortiori* dans les comas, il y a une réduction de la consommation cérébrale en O₂. Par la technique au protoxyde d'azote, KETY précise que l'irrigation du cerveau d'un jeune adulte en bonne santé est de 54 ml de sang pour 100 g de cerveau et par minute, soit 740 ml par minute pour un cerveau de poids moyen. La consommation d'O₂ est de 46 ml par minute. La consommation d'O₂ n'est pas modifiée pendant le sommeil, et il y a une légère augmentation du flux sanguin cérébral. SOKOLOFF étudiant ces facteurs au cours de l'activité mentale, constate que l'anxiété entraîne des variations dans les réponses suivant les individus :

- bradycardie, hypotension et probablement ralentissement de la circulation cérébrale pour les uns ;
- des signes inverses pour les autres.

Le fait le plus important est que la circulation cérébrale est réglée entièrement par le cerveau lui-même, en raison même de ses besoins : constriction et dilatation surtout artériolaires, sous l'influence de facteurs neurogènes, humoraux et organiques. Selon KETY, il n'y a pas de mécanisme neurogène local réglant le débit vasculaire et l'influence du sympathique cervical paraît problématique, au point que l'auteur discute la réalité en clinique humaine de spasmes vasculaires cérébraux.

Plus importants sont « les sous-produits du métabolisme (qui) sont peut-être d'importants régulateurs de la circulation cérébrale, leur rôle étant de maintenir une irrigation locale optimum répondant entièrement aux exigences du métabolisme local » (KETY).

Il paraît cependant nécessaire de tenir compte du *sinus carotidien*.

Nous devons retenir le travail très important de MINVIELLE (Montpellier, 1957). Il montre qu'indépendamment de son rôle régulateur sur l'état cardiaque, tensionnel ou respiratoire, le sinus étend son con-

trôle sur le mécanisme de la conscience : il intervient « dans les intégrations les plus élevées de l'activité nerveuse végétative » et dans les états de vigilance en agissant sur la formation réticulée du tronc cérébral.

Le sinus jouerait donc un rôle complémentaire dans l'équilibre veille-sommeil (syndrome d'hyper-réflexivité sino-carotidienne et végétative lorsque l'on infiltre la région péri-sino-carotidienne) et modifierait les relations du cortex et du sous-cortex.

* *

VI. — Conclusions

Ainsi le problème du métabolisme cérébral reste encore complexe. Il faut cependant retenir que le fonctionnement neuronique est tributaire avant tout du métabolisme glucidique, nécessaire aux échanges ioniques. Ceux-ci permettent la transmission de l'influx nerveux, transmission améliorée ou plus efficace grâce à certains potentialisateurs, les substances médiatrices : acétylcholine, noradrénaline et adrénaline, sérotonine.

Toute perturbation ionique ou métabolique (et en fait l'une ne va pas sans l'autre) entraînera des troubles plus ou moins graves du fonctionnement cérébral. Il s'avère ainsi nécessaire de comprendre l'importance de ces perturbations, afin de mieux les corriger. Car il faut considérer qu'aucun facteur analysé dans les pages précédentes n'est un facteur statique. C'est une *suite ininterrompue de phases oscillantes d'activité et de repos conduisant à des mécanismes de repolarisation* (rentrée de K_i) *et de dépolarisation* (rentrée de Na_i) *neurorique*, mécanisme variable suivant chaque neurone et selon son stade d'activité, selon sa richesse ionique et son énergie métabolique, offrant ainsi toutes les combinaisons possibles de transmission synaptique.

Il ne suffit donc pas de connaître les constituants chimiques du tissu cérébral, il faut encore apprécier leurs variations continues. Les recherches actuelles s'orientent d'ailleurs vers *l'étude du métabolisme cérébral en phase d'excitation et en phase d'inhibition*. Nous savons que sur le plan cellulaire, les faits peuvent être ainsi résumés :

- à la phase d'excitation : dépolarisation, c'est-à-dire entrée de Na dans la cellule et fuite de K_i , libération d'énergie ;
- à la phase de repos : repolarisation, c'est-à-dire rentrée de K_i et sortie active de Na_i grâce à l'activité métabolique ; il faut une accumulation d'énergie.

Mais lorsque l'on s'adresse au cerveau dans sa totalité, le problème est infiniment plus complexe puisqu'il s'agit de milliards de neurones ne fonctionnant pas synergiquement. La preuve en est que la consommation d'O₂ est à peu près identique au cours de la veille et du sommeil, chez un sujet normal. Il y a donc une activité neuronique constante. Mais elle peut varier suivant son état fonctionnel.

1) LES ETATS D'EXCITATION

Divers travaux expérimentaux, utilisant des techniques complexes, ont ainsi démontré que les états dans lesquels l'activité cérébrale est augmentée (convulsions par exemple), s'accompagnent d'une élévation de température, d'une glycolyse plus intense, d'une *augmentation de l'acide lactique et de l'ammoniaque*, et d'une *décomposition des éléments phosphorés* riches en énergie (A.T.P. en particulier). Pourquoi cette augmentation de l'acide lactique ? C'est qu'il s'agit d'une activité métabolique exagérée qui ne trouve pas assez d'O₂ et qui a recours à la glycolyse anaérobie pour avoir une source supplémentaire d'énergie. Le but est de rejeter les « ions Na » ayant pénétré dans l'espace cellulaire. Dès 1947, H.F. COLFER avait montré que lors des convulsions, les ions K⁺ sortent des cellules nerveuses de l'écorce, tandis que les ions Na⁺ s'y accumulent (donc mécanisme identique à celui existant au niveau d'un nerf périphérique).

La décomposition des éléments phosphorés est également logique puisqu'il faut une source accrue d'énergie pour rejeter Na⁺ (OLSEN et KLEIN, 1947).

La qualité de l'excitant joue un rôle certain. PALLADINE, provoquant des excitations par la pervitine (stimulant du système nerveux) et le cardiazol, constate des variations métaboliques notables. Avec la pervitine, il y a une augmentation de glycogène et de l'A.T.P., correspondant à un accroissement de l'activité métabolique, surtout métabolisme des phospholipides et de l'acide ribonucléique, et par conséquent une augmentation de son rendement à condition que les sources en énergie soient suffisantes. Nous retrouvons sur le plan clinique des faits analogues avec les amphétamines qui provoquent une augmentation de l'activité cérébrale puis un épuisement. Ces notions s'appliquent au choc amphétaminique qui réalise « un déblocage, une facilitation émotionnelle » (DELAY) : en effet, l'accélération métabolique provoque une augmentation de fréquence et de rapidité des échanges ioniques et, par voie de conséquence, une libération émotionnelle, véritable phénomène de dépolarisation d'un état anxieux (surpolarisation).

Avec le *cardiazol*, au contraire, il n'y a pas de variations du glycogène et de l'A.T.P. Par contre, il y a une légère augmentation de l'acide lactique. Or, nous avons constaté que les variations ioniques sous *cardiazol* étaient identiques à celles notées sous électro-choc : autrement dit, alors que les amphétamines, en augmentant l'activité métabolique, accélèrent les échanges et conduisent à une hyperexcitabilité croissante (surpolarisation), le *cardiazol* provoque une dépolarisation, plus ou moins brutale, qui libère de l'énergie au lieu d'en solliciter.

Plus intéressants encore sont les travaux concernant le métabolisme cérébral à la suite de stimulations conditionnelles et inconditionnelles. C'est ainsi qu'une *surexcitation chronique* (rat dans une cage à électrodes pendant un mois et demi) ou un *trouble du sommeil* (insomnie forcée de vingt-quatre heures — rat placé dans un tambour en rotation pendant vingt-quatre heures) provoquent un affaiblissement croissant de l'activité métabolique du système nerveux central (étude réalisée avec le P 32). Nous voyons ainsi apparaître l'importance des troubles biologiques au cours des états émotionnels et des troubles du sommeil dont les conséquences en pathologie humaine sont considérables. Nous constatons d'ailleurs, qu'aussi bien sur le plan clinique qu'expérimental, une succession de phases va se produire sous l'influence de stimuli divers : d'abord accroissement métabolique et hyperexcitabilité, puis épuisement métabolique et hypoexcitabilité conduisant à l'*inhibition* : deux stades biologiques opposés pour un même état pathologique, conduisant à des indications thérapeutiques totalement différentes.

2) LES ETATS D'INHIBITION

Les recherches actuelles n'apportent pas de données formelles. En effet, il est difficile de fixer les stades d'inhibition neuronique qui ne correspondent pas tous aux mêmes faits.

Nous avons vu qu'un état d'excitation existait en phase d'hyperactivité, puis d'épuisement métabolique progressif. Les mécanismes d'inhibition sont plus complexes. Compte tenu de ce que nous avons dit des échanges ioniques à l'échelon cellulaire, nous pouvons avoir des états d'*inhibition* soit par surpolarisation extrême (excès de K_i), soit par dépolarisation extrême (excès de Na_i).

Mais au niveau du système nerveux central, indépendamment des deux cas pathologiques précédents, nous avons un état d'inhibition global du système nerveux réalisé par le sommeil naturel.

Si dans les états d'inhibition par surpolarisation ou par dépolarisation excessive, il est logique d'avoir des modifications métaboliques

qui seront les mêmes, mais plus sévères, que celles notées dans les états d'excitation, il ne peut en être de même dans un état d'inhibition normale, dont le but est une mise au repos cellulaire, avec une accumulation énergétique pour les états d'activité à venir. Les études expérimentales confirment cette idée et montrent que les phénomènes biochimiques sont opposés dans les états d'inhibition et les états d'excitation. Lorsque l'activité nerveuse est inhibée, les processus de désintégration se ralentissent, le taux de l'A.T.P. et du glycogène augmente, le taux de l'ammoniaque s'abaisse, ainsi que la vitesse de renouvellement des protéines, des phosphoprotéines, de l'acide ribonucléique et des phospholipides.

L'activité métabolique est donc réduite en phase d'inhibition. Elle ne sert qu'à maintenir l'état permanent d'oscillations (repos, activité) de chaque neurone qui retrouve, si l'on peut dire, son autonomie, n'étant plus sollicité par les multiples obligations de l'immense colonie cellulaire hiérarchisée que représente l'énorme cerveau humain.

Il est à remarquer que ce ralentissement métabolique intéresse non seulement l'écorce cérébrale, mais encore le mésencéphale.

Par contre, il semble bien que l'activité métabolique réduite n'est pas homogène pour l'ensemble du cortex, et cette notion est fondamentale, car elle permettra de comprendre, lorsque les études actuelles seront plus précises, nombre de phénomènes pathologiques rencontrés en clinique neuro-psychiatrique et en pathologie générale.

Déjà des résultats ont été apportés par divers auteurs. C'est ainsi que A. SMIRNOV, cité par PALLADINE, a constaté que la vitesse de renouvellement du phosphore, des phospholipides est considérablement abaissée au niveau des zones motrices et visuelles chez les chiens à l'état de sommeil naturel, mais reste intacte dans la zone auditive, comme si l'animal conservait des zones en activité permanente, afin de maintenir un état de protection vis-à-vis des situations dangereuses toujours possibles ; si on obtient une narcose plus profonde, cette zone à son tour voit son activité métabolique diminuer (inhibition de plus en plus profonde, selon le degré de narcose).

On peut concevoir que des perturbations métaboliques localisées puissent, suivant leur intensité et leur qualité, entraîner des manifestations pathologiques, transitoires ou permanentes, dont la connaissance permettrait sans doute de meilleurs moyens thérapeutiques. Sachant que ces variations métaboliques s'accompagnent de modifications ioniques, donc de particularités électriques, il aurait pu paraître vraisemblable que l'électro-encéphalogramme apporterait la clé de ces problèmes métaboliques. En fait, sauf lorsqu'il y a des atteintes très importantes, l'E.E.G. ne permet pas encore d'apporter des faits

précis ; il ne semble pas y avoir à l'heure actuelle de corrélations établies entre les réponses électriques et les données métaboliques cérébrales (19).

Quoi qu'il en soit, nous croyons qu'il faille intégrer l'ensemble de ces problèmes de métabolisme cérébral dans une vue essentiellement *dynamique, fonctionnelle, donc changeante à tout moment*. Cette vue dynamique est rendue complexe par la hiérarchisation des fonctions neuroniques, leur interdépendance ou leur subordination, leur complexité considérable et sans cesse en évolution. Il est difficile d'apprécier tous les faits d'une façon analytique et nous n'avons qu'un reflet grossier des mécanismes complexes qui assurent le fonctionnement harmonieux du cerveau.

Cependant, il ne faut pas oublier que ce fonctionnement harmonieux assurant l'autonomie de l'individu dans le monde extérieur, a un reflet sur son ensemble biologique, au point que, malgré la grossièreté des moyens d'approche, on peut apprécier les variations d'activité fonctionnelle en recherchant, d'une part, les modifications électrolytiques et métaboliques, d'autre part, les modifications d'excitabilité neuromusculaire (car l'individu garde bien son individualité grâce, pour une grande part, à son ensemble neuromusculaire qui lui permettra la fuite ou la lutte).

Ce sont ces moyens qui nous ont permis de mieux préciser les variations pathologiques de l'individu atteint d'un syndrome neuropsychique.

* *

BIBLIOGRAPHIE

ABELY (A.M.P.). — L'anxiété. (Paris, Masson édit., 1947.)

AJURIAGUIERRA (J. DE). — Le problème de l'hystérie. (*Encéphale*, 1951, 40 : 50-87.)

— Considérations sur les troubles de la conscience à partir de faits ana-

(19) *Congrès Français d'E.E.G.*, 5 juin 1958.

N.B. — Une étude récente de N. MISON-CRIGHEL, E. LASCAR-CONSTANTINESCO et E. CRIGHEL (*Société d'E.E.G. de Langue Française*, juin 1958), faite à Bucarest, révèle que l'état d'inhibition surliminaire est caractérisé par une grande prédominance des fréquences rapides. Enfin l'état d'inhibition post-paroxystique réalise une désorganisation totale de l'électrogenèse en rapport avec une accumulation de glycogène cérébral. Et ces auteurs concluent ainsi : « Ces deux formes d'inhibition, quoiqu'elles présentent des caractères cliniques communs, ont des caractères électro-corticographiques et biochimiques différents. » C'est rejoindre ce qui a été dit depuis longtemps : un même syndrome clinique peut être lié à deux déséquilibres biologiques opposés (COIRAULT).

- tomo-cliniques. (*1^{er} Congrès Internat. des Sciences Neurol.*, Bruxelles, 21-28 juillet 1957. Rapport et discussions, II, pp. 42-48 ; — *Acta Med. Belgica*, Bruxelles.)
- ALAJOUANINE (T.). — Les altérations des états de conscience causées par les désordres neurologiques. (*1^{er} Congrès Internat. des Sciences Neurol.*, Bruxelles, 21-28 juillet 1957. Rapports et discussions, II, p. 19 ; — *Acta Med. Belgica*, Bruxelles.)
- ALAJOUANINE (T.), CASTAIGNE (P.) et FOURNIER (E.). — Biochimie des manifestations encéphaliques de l'alcoolisme. (*Rev. Neurol.*, 1956, 94 : 447-479.)
- ALTSCHULE (M.D.), HENNEMAN (D.), HOLLIDAY (P.D.), GONCZ (R.M.). — Carbohydrate metabolism in brain disease. The effect of glutathione on carbohydrate intermediary metabolism in schizophrenic and manic depressive psychosis. (*A.M.A. Arch. Int. Med.*, 1957, 99 : 22-27.)
- ASCHKENASY-LELU (P.). — Le rôle des acides aminés. Nutrition et psychisme. L'alimentation et la vie. (*J. Méd. de Lyon*, 1957, 45 : 48.)
- BALBI (R.) et SAITTA (L.). — Sul comportamento della calcemia e della potassemia durante la crisi convulsiva isterica. (*Acta Neurol.*, 1948, 3 : 618.)
- BALDWIN (E.). — Dynamic aspects of biochemistry. (Cambridge. Univ. Press, 1952.)
- BARUK (H.), LAUNAY (J.), BERGES (J.), PERLES (R.) et CONTE (C.). — Effets neuro-psychiatriques chez l'animal de quelques dérivés indoliques : sérotonine, tryptamine, acide indol acétique et indol. Etude préliminaire de l'action du L.S.D. 25 chez les animaux : catatonie expérimentale chez le pigeon. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1958, 116 : 115 et 127 [T. I].)
- BENTLEY (H.R.), MC DERMOTT (E.E.) et WHITEHEAD (J.K.). — Action of nitrogen trichloride on proteins : a synthesis of the toxic factor from methionine. (*Nature*, 1950, 165 : 735.)
- BERTHAUX (P.) et MAURAT (J.P.). — Variations du magnésium au cours des hypercalcémies et des hypocalcémies expérimentales. (*Soc. de Biol.*, Paris, 22 février 1958.)
- BLASCHKO (H.). — Activity of l. dopa decarboxylase. (*J. Physiol.*, 1942, 101 : 337-349.)
- BOULANGER (P.). — Acide glutamique et métabolisme cérébral. (*Exp. Ann. Bioch. Méd.*, 1951, 13 : 119-143.)
- BRINK (F. Jr.), BRONK (D.W.), LARRABEE (M.G.). — Chemical excitation of nerve. (*Ann. N. York Acad. Sc.*, 1946, 47 : 457-485.)
- BRISKAS (S.), DELBARRE (F.), DOLIOPOULOS (T.). — L'acide pantothénique. (*Internat. Ztschr. Vitaminforsch.*, 1951, 23 : 63-76.)
- BRODIE (B.B.) et SHORE (P.A.). — A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. (*Ann. N. York Acad. Sc.*, 1957, 66 : 630-642.)

- BRODIE (B.B.), SHORE (P.A.) et PLETSCHER (A.). — Serotonine releasing activity limited to *Rauwolfia alkaloides* with tranquilizing action. (*Science*, 1956, vol. 123, n° 3.205.)
- BRODIE (B.B.), SHORE (P.A.), SILVER (S.L.) et PULVER (R.). — Potentiating action of chlorpromazine and reserpin. (*Nature*, London, 1955, 175 : 1133-1134.)
- BROZEK (J.), GUETZKOW (H.) et KEYS (A.). — A study of personality of normal young men maintained on restricted intakes of vitamins of the B complex. (*Psycho-Somat. Med.*, 1946, 8 : 98-109.)
- BULLE (P.H.) et KONCHEGUIL (L.). — Action of serotonin and cerebro-spinal fluid of schizophrenics on the brain of the dog. (*J. Clin. and Exper. Psychopath.*, 1957, 18 : 287-291.)
- BURGEN (A.S.V.), MC INTOSH (F.C.). — The physiological significance of acetylcholine. (*Neurochemistry*, 1955, chap. xiii, pp. 311-389, Springfield, Ill., C.C. Thomas.)
- BURGEN (A.S.V.) et TERROUX (K.G.). — On the negative inotropic effect in the cat's auricle. (*J. Physiol.*, 1953, 120 : 449-464.)
- BUSCAINO (G.A.). — Panorami di biochimica topografica del sistema nervoso. Quaderni di acta neurologica. (*Acta Neurol.*, 1950.)
- BUSCAINO (G.A.) et STEFANACHI (L.). — Contributo allo studio del metabolismo della sostanze indoliche. (*Acta Neurol.*, 1957, XII : 378 et XIII : 571.)
- BUSCAINO (V.M.). — Biologica della vita emotiva. (Bologne, Ev. Zanichelli, 1921.)
- BUSCAINO (V.M.) et BALBI (R.). — Fenomeni umorali nelle principale sindromi nevrosiche. Loro significato. Il nevrosi dal punto di vista medico. (*Soc. Italiana di Neurol.*, Naples, mai 1952, 27-30 ; — *Acta Neurol.*, 1952, 7 : 401-442.)
- CASTILLO (J. DEL) and KATZ (B.). — Effect of vagal and sympathetic nerve impulses on the membrane potential of the frog's heart. (*J. Physiol.*, 1955, 129 : 98-152.)
- CHATAGNON (Mlle C.), CHATAGNON (P.). — L'étude chimique des constituants du tissu cérébral au cours du XIX^e siècle. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1954, 112 : 364 [T. 2]; 1957, 115 : 256 [T. 2]; 1958, 116 : 267 [T. 1].)
- CLEMENS (T.L.). — Autonomic nervous system responses related to the Funkenstein test. (*Psychosomatic Med.*, 1957, 19 : 269-274 et 363-369.)
- COLE (K.S.) et CURTISS (H.J.). — Electric impedance of squid giant axon during activity. (*J. Gen. Physiol.*, 1939, 22 : 649-670.)
- COOMBS (J.S.), ECCLES (J.C.) et FATT (P.). — The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneurone membrane that produce the inhibitory post-synaptic potential. (*J. Physiol.*, 1955, 130 : 326-374.)
- COXON (R.V.) et ROBINSON (R.J.). — Carbohydrate metabolism in blood cells studied by means of isotopic carbon. (*Proc. of the Royal Soc.*, 1956, série B, 145 : 232.)

- DÉAN (R.F.A.) et SCHWARTZ (R.). — Les effets des carences protéiques chez les jeunes enfants. (*Ann. Nutr. Alim.*, 1956, 10 : 59-111.)
- DECOURT (J.). — Crises anxieuses paroxystiques et tétanie. (*B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1932, 32 : 1576.)
- DE GENNES (L.), TOURNEUR (R.), AUBERT (P.), LAUDAT (P.), MOUKHTAR (M.), BAILLET (J.). — La sérotonine. Le dosage de l'acide 5 H.I.A.A. urinaire. Résultats expérimentaux et cliniques. (*Presse Méd.*, 1957, 65 : 1321-1329.)
- DELAY (J.), THUILLIER (J.) et VOLMAT (R.). — Métabolisme cérébral et vitamines du complexe B. (*Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30 : 1488-1494.)
- DELMAS-MARSALET (P.). — Une conception nouvelle de l'épilepsie essentielle. Mécanisme, périodicité, traitement. (Paris, A. Legrand et Cie édit., 1955.)
- DIXON (K.C.). — Cytochemistry of cerebral grey matter. (*Quart. J. Exp. Physiol.*, 1954, 39 : 129-151.)
- ECCLES (J.C.). — The physiology of nerve cells. (John Hopkins Press, 1957.)
- EDGAR (G.W.F.). — Neurochimie des maladies démyélinisantes. (*I^{er} Congrès Internat. des Sciences Neurol.*, Bruxelles, 21-28 juillet 1957; — *Acta Med. Belgica*, Bruxelles.)
- EICHNER (D.). — Revue générale. Aspect morphologique de la théorie de la membrane, de la transmission de l'excitation nerveuse. (*Deutsche Med. Woch.*, Stuttgart, 1957, 82 : 1316.)
- FARAND (H.). — Contribution à l'étude de l'excitabilité neuro-musculaire au rhéotome électronique. (*Thèse Médecine*, Paris, 1957.)
- FAURE (J.). — Influence des hormones sur le rhinencéphale. (*C.R. Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française*, Bordeaux, Masson édit., 30 août-4 septembre 1956, pp. 933-940.)
- FAURE (J.), QUILICHINI (R.), GUEYNE (J.) et LOISEAU (P.). — Participation du rhinencéphale à la régulation hormonale. (*Rev. de Path. Gén. et de Physiol. Clin.*, Paris, 1957, 57 : 1263 et 1428.)
- FELDBERG (W.) et MANN (T.). — Properties and distribution of enzyme system which synthesizes acetylcholine in nervous tissue. (*J. Physiol.*, 1946, 104 : 411-425.)
- FESSARD (A.). — Formes et caractères généraux de l'excitation neuronique. (*XX^e Congrès International de Physiol.*, Bruxelles, Sainte-Catherine Press, 30 juillet-4 août 1956.)
- FRAZIER (L.E.), WISSLER (R.W.), STEFFEE (C.H.), WOOLRIDGE (R.L.), CANNON (P.R.). — Studies on amino acid utilisation. The dietary utilization of mixtures of purified amino acids in protein depleted adult albino rats. (*J. Nutrition*, 1947, 33 : 65-84.)
- FUNKENSTEIN (D.H.). — Norepinephrine like and epinephrine like substances in relation to human behavior. (*J. Nerv. and Ment. Dis.*, 1956, 124 : 58-68.)

- GAITONDE (M.K.) et RICHTER (D.). — The metabolic activity of the proteins of the brain. (*Proc. of the Royal Soc.*, London, 1956, série B, 145 : 83-99.)
- GASTAUT (H.). — Physiopathogénie des épilepsies. (*Encyclop. Méd. Chir. Neurol.*, 1951, T. I, 17008 A 20, 10.)
- GEOFFROY (Y.), LAUMONIER (R.), CARTIER (P.), JOUANNEAU (P.), SCHRUB (J.), LAQUERRIÈRE (R.) et MOREAU (J.). — Etudes préliminaires sur les tumeurs carcinoïdes. De la lésion locale à la maladie endocrinienne métabolique. (*Sem. Hôp. Paris*, 1958, 34 : 647-674.)
- GLUCKMAN (H.I.), ROSSHART (E.) et MARRAZZI (A.S.). — Cerebral synaptic inhibition by serotonin and iproniazid. (*Science*, 1957, 126 : 448-449.)
- GOODMAN (C.) et GILMAN (A.). — The pharmacological basis of therapeutics. (New York, Macmillan, 1941.)
- GORDON (H.T.) et WELSH (J.H.), cités par KEYNES (R.D.) et LEWIS (P.R.). — In *Neurochemistry*, Springfield, Ill., C. Thomas, 1955, p. 452.
- GRANDE (C.F.). — The effect of methionine on the toxic action of leguminous seeds. (In *Journées Méd. Nestlé*, Colloque sur les acides aminés, Lausanne, S. Karger, 1953.)
- GRUNDFEST (H.), KAO (C.Y.) et ALTAMIRANO (M.). — Bioelectric effects of ions injected into the giant axone of *Loligo*. (*J. Gen. Physiol.*, 1954, 38 : 245-282.)
- GUETZKOW (H.) et BROZEK (J.). — Intellectual functions with restricted intakes of B complex vitamins. (*Ann. J. Psychol.*, 1946, 59 : 358-381.)
- HEBB (C.). — Chemical transmission of nerve impulses in vertebrates and invertebrates. (*Nature*, 1957, n° 4.587, pp. 627-628.)
- HOAGLAND (H.). — A review of biochemical changes induced *in vivo* by lysergic acid diethylamide and similar drugs. (*Ann. N. York Acad. Sc.*, 1957, 66 : 445-458.)
- HOGKIN (A.L.), cité par NACHMANSOHN (D.). — In *Neurochemistry*, 1955, p. 391.
- HODGKIN (A.L.), HUXLEY (A.F.). — Potassium leakage from active nerve fibre. (*Nature*, London, 1946, 158 : 376-377.)
- HODGKIN (A.L.) et KATZ (B.). — Effect of temperature on electrical activity of giant axon of squid. (*J. Physiol.*, 1949, 109 : 240-249.)
- HUGELIN (A.). — Cours de neurophysiologie élémentaire. (Laboratoire de Neurophysiologie de Sainte-Anne, Paris, 1957.)
- HUTTER (O.F.) et KOSTIAL (K.). — Effect of Mg and Ca ions on release of acetylcholine. (*J. Physiol.*, 1954, 124 : 234-241.)
- HUTTER (O.F.) et TRAUTWEIN (W.). — Vagal effects on the sinus venosus of the frog's heart. (*J. Physiol.*, 1955, 129 : 98-152.)
- HUXLEY (A.F.). — Ion transport across membranes. (New York Acad. Press. H.T. Clarke edit., 1954.)

- HYDEN (H.). — Protein metabolism in the nerve cell during growth and function. (*Acta Physiol. Scand.*, 1943, 6 suppl., 17-5 : 234.)
- Die Chimie und der Stoffwechsel des Nervensystems. (3 *Colloquium d. Gesellsch. f. Physiol. Chemie in Moosbach*, Berlin, 1952.)
- JAVILLIER (M.). — Les éléments chimiques et le monde vivant. (Paris, Flammarion, 1952.)
- KAPLAN (S.A.) et STERN (S.N.). — High pressure oxygen effect on the transport of K, Na and glutamate in guinea pig brain slices. (*Naval Med. Res. Inst.*, Bethesda, 1956, 14, pp. 819-830.)
- High pressure oxygen effect on the transport of K, Na and α ketoglutarate in guinea pig, kidney cortex sclices. (*Naval Med. Res. Inst.*, Bethesda, 1956, 14, pp. 831-843.)
- KETY (S.S.). — La circulation cérébrale chez l'homme. (*Triangle*, 1957, III : 47.)
- KEYNES (R.D.). — Leakage of radioactive potassium from stimulated nerve. (*J. Physiol.*, 1951, 113 : 99-114.)
- KEYNES (R.D.) and LEWIS (P.R.). — Electrolytes and nerve function. (Neurochemistry, Springfield, ill., C.C. Thomas edit., 1955, chap. xvi, pp. 440-457.)
- KLOTZ (H.P.), BORENSTEIN (P.) et RIBIERRE (G.). — Contribution à l'étude pathogénique des crises névropathiques. (*Sem. Hôp. Paris*, 1949, 25 : 625-633.)
- KREBS (H.A.), cité par WAELSCH (H.). — In Neurochemistry, 1955, chap. viii, p. 180.
- KREBS (H.A.), EGGLESTON (L.V.), HEMS (R.). — Synthesis of glutamic acid in animal tissues. (*Biochem. J.*, 1948, 43 : 406-414.)
- Distribution of glutamine and glutamic acid in animal tissue. (*Biochem. J.*, 1949, 44 : 159-163.)
- KREBS (H.A.), EGGLESTON (L.V.), TERNER (C.). — *In vitro* measurements of turnover rate of potassium in brain and retina. (*Biochem. J.*, 1951, 48 : 530-537.)
- KRNJEVIC (K.) et MILEDI (R.). — Adrenaline and failure of neuromuscular transmission. (*Nature*, 1957, 180 : 814-815.)
- KRONEBERG (G.) et SCHUMANN (H.J.). — Der Einfluss der *Rauwolfia* alkalöide, reserpin, rescinnamin und cansescin auf den katecholamin. Gehalt des Nebennierenmarks. (*Arzneimittel Forsch.*, 1957, 7 : 279-280.)
- KUFFLER (G.W.) et EYZAGUIRRE (C.). — Synaptic inhibition in an isolated nerve cell. (*J. Gen. Physiol.*, 1955.)
- LABORIT (H. et G.). — Excitabilité neuromusculaire et équilibre ionique. (Paris, Masson édit., 1955, 1 vol.)
- LABORIT (H.), BROUSSOLLE (B.) et PERRIMOND-TROUCHET (R.). — Convulsions en O₂ sous pression. (*J. Physiol.*, Paris, 1957, 49 : 937-952 et 953-962.)
- LABORIT (H.), COIRAULT (R.), BROUSSOLLE (B.), PERRIMOND-TROUCHET (R.), NIAUSAT (P.). — Essai d'interprétation du mécanisme d'action centrale de cer-

tains agents psychoactifs. basé sur les résultats d'une étude expérimentale des convulsions dues à l'oxygène sous pression. (*Ann. Med. Psychol.*, 1958.)

LABORIT (H.), COIRAULT (R.) et GUIOT (G.). — L'excitabilité neuro-musculaire. Signification physiologique et clinique. (*Presse Méd.*, 1957, 65 : 571-573.)

LABORIT (H.), MOYNIER (R.), TRZEBSKI (A.), GUIOT (G.), BARON (C.). — Influence de la composition ionique du milieu extra-cellulaire et influence comparée de l'acide aspartique, de l'aspartate de K, et du glucose sur l'épreuve de nage du rat blanc. (*C.R. Soc. Biol.*, 1957, 151 : 1383-1386.)

LAFON (R.) et FASSIO (E.). — Technique de l'exploration fonctionnelle globale du système nerveux végétatif. (*Langue doc Méd.*, 1939.)

LAFON (R.) et FAURE (Mlle L.E.). — Le sympathogramme. Représentation graphique des résultats de l'exploration analytique du système nerveux sympathique. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113 : 529-547 [T. I].)

LEACH (B.E.), COHEN (M.), HEATH (R.G.) et MARTENS (S.). — Studies of the role of ceruloplasmin and albumin in adrenaline metabolism. (*Arch. Neurol. and Psychiat.*, 1956, 76 : 635-642.)

LEROY (C.) et SIGWALD (J.). — Colloque Internat. sur la Chlorpromazine, Paris, 1955. In *Encéphale*, 44 : 604-609.

LÉVY (J.). — La sérotonine. Revue physiologique. (*J. Physiol.*, 1957, 49 : 880-931.)

LEWIS (P.R.), cité par KEYNES (R.D.) and LEWIS (P.R.). — In *Neurochemistry*, 1955 [référence citée].

LIPMANN (F.) and others. — Symposium on chemistry and functions of coenzyme A. (*Fed. Proc.*, 1953, 12 : 673.)

LIPPMAN (R.W.), WRIGHT (S.W.), PERRY (T.L.). — Bases biochimiques des troubles de la fonction mentale. (*Métab. Clin. et Exp.*, 1957, 6 : 495.)

LLYOD (D.P.C.). — Influence of asphyxia upon the responses of spinal motoneurons. (*J. Gen. Physiol.*, 1955, 36 : 673-702.)

MANN (P.J.G.), TENNENBAUM (M.) and QUASTEL (J.H.). — Acetylcholine metabolism in central nervous system; effect of K and other cations on acetylcholine liberation. (*Biochem. J.*, 1939, 33 : 822-835.)

— Acetylcholine metabolism in central nervous system. (*Biochem. J.*, 1939, 33 : 1506-1518.)

MINVIELLE (J.). — Sinus carotidien et fonctions cérébrales. (Causse, Graille, Castelnau, Imp. Montpellier, 1957, 1 vol.)

MONTASSUT (M.). — La dépression constitutionnelle. (Paris, Masson édit., 1938.)

NACHMANSOHN (D.). — Metabolism and function of the nerve cell. Electrical processes during nerve activity. (*Neurochemistry*, Springfield, Ill., C.C. Thomas edit., 1955, chap. xiv, pp. 390-425.)

OCHOA (S.), cité par THOMPSON (R.S.H.) et CUMINGS (J.N.). — In *biochemical disorders in human diseases*, p. 405. (Londres, J. and A. Churchill edit., 1957.)

- PAGE (I.H.). — Chemistry of the brain. (Springfield, Ill., C.C. Thomas edit., 1937.)
 — Thudichum and the chemistry of the brain. (Neurochemistry, Springfield, Ill., C.C. Thomas edit., 1955, p. 3.)
- PAGNIEZ (P.). — L'épilepsie. Conceptions actuelles sur sa pathogénie et son traitement. (Paris, Masson édit., 1929.)
- PALAY (S.L.). — Structure and function in the neuron. (Neurochemistry, S.R. Korey and J.I. Nurnberger edit., 1956.)
- PALLADINE (A.V.). — La biochimie fonctionnelle du cerveau. (XX^e Congrès Intern. de Physiol., Bruxelles, 30 juillet-4 août 1956, Sainte-Catherine Press edit., pp. 378-415.)
- PILLE (G.), PALANCADE (Mlle P.), LUNVEN (J.). — Les électrolytes dans le traitement du Kwashiorkor (K, Mg et phosphates). (Bull. Méd. A.O.F., 1958, III: 41-46.)
- POND (D.A.) et POND (M.H.). — Glutamic acid and its salts in petit mal epilepsy. (J. Ment. Sc., 1951, 97: 663-673.)
- PRICE (J.C.), WAELSCH (H.) et PUTMAN (T.J.). — Diglutamic acid hydrochloride in treatment of petit mal and psychomotor seizures. (J.A.M.A., 1943, 122: 1153-1156.)
- QUASTEL (J.H.). — Rapport au III^e Congrès Internat. de Biochim., Bruxelles, 1955.
- RAUSCH (F.) et SHOEDEL (G.). — Aminosäurengemische und geistige funktion. (Klin. Wschr., 1949, 27: 30-31.)
- ROSSITER (R.J.). — Chemical constituents of brain and nerve. (Neurochemistry, Springfield, Ill., C.C. Thomas edit., 1955, pp. 11-52.)
- ROTHLIN (E.). — Lysergie acid diethylamide and related substances. (Ann. N. York Acad. Sc., 1957, 66: 668-676.)
- RUSKIN (A.P.). — Etude de la répartition des phosphodérivés de l'adénosine dans le cerveau et le cervelet par électrophorèse sur papier et la spectrophotométrie. (Thèse, Paris, 1957.)
- SCHWARTZ (B.E.), SEM-JACOBSEN (C.W.) et PETERSEN (Magnus C.). — Effect of mescaline, L.D.S. 25 and adrenochrome on depth electrograms in man. (Arch. Neurol. and Psychiat., 1956, 75: 579-587.)
- SEAMAN (G.R.) and HOULIHAN (R.K.), cités par NACHMANSOHN (D.). — In Neurochemistry, 1955, p. 397.
- SHELDON (G.C.) et YORK (A.). — A syndrome associated with the ingestion of chemically improved flour. (Lancet, 1953, I, 577-578.)
- SHERLOCK (S.). — Altérations de la conscience dans la maladie hépatique. Précoma et coma. (I^{er} Congrès Internat. des Sciences Neurol., Bruxelles, 21-28 juillet 1957; — Acta Med. Belgica.)
- SHORE (P.A.), PLETSCHER (A.), TOMICH (E.G.), CARLSSON (A.), KUNTZMAN (P.), BRODIE (B.B.). — Role of brain serotonin in reserpine action. (Ann. N. York Acad. Sc., 1957, 66: 609-617.)

- SILBER (R.H.), SCHMITT (F.O.). — Role of free amino acids in electrolyte balance of nerve. (*J. Cell and Comp. Physiol.*, 1940, 16 : 247-254.)
- SJOERDSMA (A.), WEISSBACH (H.) et UDENFRIEND (S.). — Méthode colorimétrique de dosage de la 5 H.I.A.A. dans les urines. (*J.A.M.A.*, 1955, 159 : 397.)
- SOKOLOFF (L.). — Relation entre la circulation cérébrale et le métabolisme dans l'activité mentale. (*Progress in Neurol.*, n° 1, Neurochemistry, 1956.)
- TERNER (C.), EGGLESTON (L.V.), KREBS (H.A.). — Role of glutamic acid in transport of potassium in brain and retina. (*Biochem. J.*, 1950, 47 : 139-149.)
- THOMPSON (R.H.S.) et CUMINGS (J.N.). — Diseases of the nervous system. (*Biochemical Disorders in Human Disease*, London, J.A. Churchill L.d.t., 1957, chap. x, p. 401.)
- TOWER (D.B.). — Symposium on the role of some of the never vitamins in human metabolism and nutrition. (*Ann. J. Clin. Nutr.*, 1956, 4 : 329-345.)
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Influence de la réserpine sur les glandes endocrines. (*Presse Méd.*, 1956, 64 : 2189-2192.)
- VALETTE (M.). — Rôle physiologique de la 5 H.T. (sérotonine) à la lumière des travaux récents. (*Acad. Nat. Méd.*, 19 novembre 1957.)
- VAN HARREWELD (A.). — Axphyxial depolarisation in the spinal cord. (*Ann. J. Physiol.*, 1946, 147 : 669-684.)
- VOGT (M.). — Concentration of sympathin in different parts of central nervous system under normal conditions and after administration of drugs. (*J. Physiol.*, London, 1954, 123 : 451-481.)
- VON EULER (U.S.). — Noradrenaline in adrenergic nerves. (*Neurochemistry*, Springfield, Ill., C.C. Thomas edit., 1955, chap. xv, pp. 426-439.)
- WAELSCH (H.) and OWADES (P.), cités par WAELSCH (H.). — In *Neurochemistry*, 1955, p. 179.
- WEIL-MALHERBE (H.). — Observation on tissue glycolysis. (*Biochem. J.*, 1938, 32 : 2257-2275.)
- Significance of glutamic acid for the metabolism of nervous tissue. (*Phys. Rev.*, 1950, 30 : 549-568.)
- Glutamic acid and its relation to the nervous system. (*Biochem. Soc. Symposia*, 1952, 8 : 16-26.)
- WILSON (I.B.) et ALTAMIRANO (M.). — Action of tertiary and quaternary nitrogen derivatives upon the acetylcholine receptor. (*Neurochemistry, Progress in Neurobiology*, S.R. Korey et J.I. Nurnberger edit., 1956, pp. 155-168.)
- WILSON (I.B.) et NACHMANSOHN (D.). — Ion transport across membrane. (New York Acad. Press, 1954.)
-

Métabolisme de la cellule nerveuse dans l'épilepsie

« *Le plus constant, c'est l'inconstance des processus physiologiques.* »

LENNOX et COBB

Si l'on tient compte des données actuellement admises quant aux mécanismes ioniques et métaboliques cellulaires qui sont, répétons-le, indiscutablement tributaires les uns des autres et indissociables, on peut accepter à titre d'hypothèse de recherche, que les facteurs qui sont à l'origine de l'épilepsie vont être de deux ordres : les uns seront *ioniques*, les autres *métaboliques*. Mais là encore, c'est pour une synthèse didactique que nous les séparons. Car, il serait inconcevable de penser analytiquement alors que l'on sait les nécessités d'une activité métabolique pour une rentrée potassique intra-cellulaire ou une sortie sodique et inversement.

Nous avons dit que pour une activité neuronique moyenne, il fallait :

- en phase d'activité cellulaire, une rentrée de Na^+ et une sortie de K^+ , activité *libérant* de l'énergie ;
- en phase de repos cellulaire, une rentrée de K^+ et une sortie active de Na^+ , *demandant* pour le fonctionnement de la pompe à sodium, *de l'énergie*.

L'ensemble réalise un système auto-régulé à l'échelon cellulaire, facile à concevoir, si l'on fait intervenir le rôle du *potentiel de membrane*, réglé peu ou prou par la présence des cations Ca^{++} et Mg^{++} .

En effet, c'est la baisse du potentiel membranaire qui est à l'origine de la fuite plus ou moins brutale de K^+ et de la rentrée de

Na^+ , jusqu'au moment où le métabolisme cellulaire récupère les ions K^+ et rejette les ions Na^+ . Cette activité métabolique entraîne une repolarisation ; le potentiel membranaire augmente et, bientôt, à un niveau déterminé, la pompe à sodium s'arrête.

C'est un nouveau cycle de dépolarisation qui recommence, avec fuite de K^+ et entrée de Na^+ .

L'ensemble réalise une activité oscillante, selon un gradient normal entre K^+ et Na^+ .

Toute modification, en plus ou en moins, du potentiel membranaire entraîne parallèlement des variations du fonctionnement de la pompe à sodium, donc des modifications métaboliques.

Il est facile d'imaginer que :

I. — TOUTE AUGMENTATION IMPORTANTE DU POTENTIEL MEMBRANAIRE va progressivement freiner les échanges, avec un accroissement de la charge en ions K^+ et une augmentation ou non de la charge extracellulaire en Na^+ nécessitée par l'obligation de maintenir un rapport normal K/Na .

a) *S'il n'y a pas déséquilibre de ce rapport*, ce sera quantitativement une augmentation finalement trop grande de ces deux ions, taux impossibles à conserver par la cellule et devant nécessairement diminuer, soit *progressivement* ou par à-coups répétés (crises anxieuses, états confusionnels, états confuso-maniaques, etc., par exemple), soit *brutalement* au point que l'organisme éliminera une quantité importante des ions K^+ et Na^+ (crises excito-motrices, épilepsie en particulier).

b) *S'il y a déséquilibre de ce rapport*, il se fera dans le sens d'une augmentation excessive de K^+ par rapport à Na^+ , le plus souvent par *fuite sodique, croissante ou brutale*).

Il est certain que cette fuite peut être due à deux causes :

- *La première* est liée à une activité excessive de la pompe à sodium qui rejette, jusqu'au dernier, les ions Na^+ dont on connaît la présence permanente dans la cellule, même en faible quantité. C'est peut-être un de ces mécanismes qui joue dans l'installation du *Delirium tremens* dont on sait le déséquilibre K/Na , en faveur de K^+ .
- *La seconde* est liée aux modifications hormonales et plus particulièrement à celles de la *cortico-surrénale*, l'absence de sécrétion de minéralo-corticoïdes facilitant la fuite sodée. La maladie d'Addison en est l'exemple le plus classique (avec des états confusionnels, en particulier) et la paralysie périodique est la

caricature la plus démonstrative de ce déséquilibre à l'échelon musculaire, puisqu'un excès de K^+ conduit à l'atonie par surpolarisation, c'est-à-dire à la paralysie (COIRAULT).

De toute façon, on conçoit que l'absence ou la diminution notable de Na^+ ne permettra pas une activité cellulaire. Or, l'épilepsie, étant l'expression clinique d'une *décharge*, ne peut alors exister que s'il y a présence de Na^+ . Mais cette notion nous permet de comprendre que, parfois, après une première crise épileptique qui aura fait fuir trop de Na^+ , s'installera un tableau clinique nouveau, réalisé au mieux par un état confusionnel par surpolarisation (excès de K^+ par rapport à Na^+), suivi, s'il n'est pas traité, d'un état confusionnel par dépolarisation (excès de Na^+ ; insuffisance de K^+).

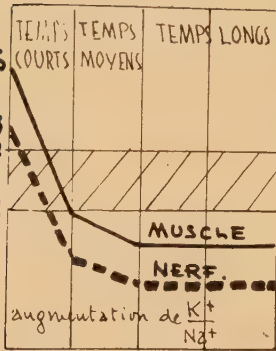
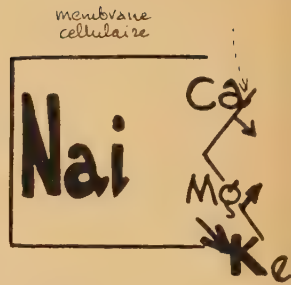
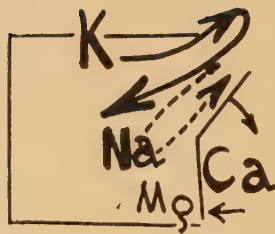
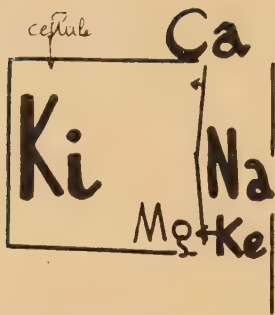
II. — TOUTE DIMINUTION NOTABLE DU POTENTIEL MEMBRANAIRE va, inversement, conduire à une accélération des échanges puisque cette baisse du potentiel membranaire maintiendra plus ou moins longtemps l'activité métabolique alimentant la pompe à sodium. Si cette activité persiste, elle conduira à deux stades successifs qui varieront, on le devine, selon le stock énergétique cellulaire, donc celui de l'organisme et de tous ses mécanismes d'alimentation : apports d'une part, enzymes, endocrines d'autre part, psychisme enfin qui pourront en stimulant plus ou moins ces systèmes, permettre à la pompe à sodium de trouver de nouvelles sources d'énergie (par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-hypothalamo-récepteurs endocriniens périphériques, surrénales entre autres).

a) *Dans un premier stade*, la baisse du potentiel, augmentant les échanges, accroît au delà des « habitudes » cellulaires normales, la charge en K^+ par rapport à Na^+ . Il y aura repolarisation et hyperexcitabilité croissantes, le déséquilibre en faveur de K^+ s'accompagnant cependant d'une augmentation de Na^+ .

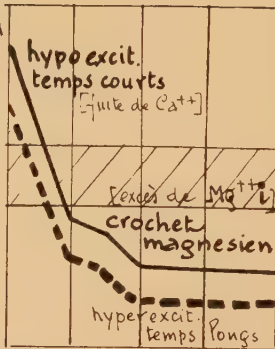
Il est facile alors d'imaginer qu'à un moment donné, une tentative de retour à un rapport K/Na normal pourra se produire :

- soit par à-coups successifs : la tétanie aiguë est sans doute une des expressions de cette réponse, voire même la crise névropathique ou hystérique hyperkinétique, puisque comme V.M. BUSCAINO nous trouvons, dans ces cas, une fuite brutale de K^+ et Na^+ ;
- soit brutalement, dans une crise qui aura tout à fait l'aspect clinique d'une crise épileptique, dans un orage excito-moteur.

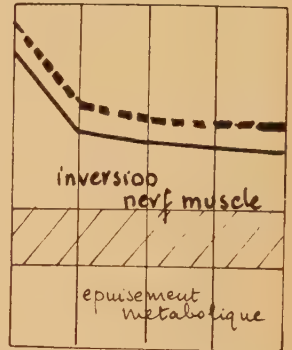
b) *Dans un deuxième stade*, l'épuisement métabolique se fera sentir. Au cours de cette période, deux phases successives peuvent être schématiquement isolées :



A



B



A) AUGMENTATION DES RAPPORTS Ki/Nae et Ki/Ke

AUGMENTATION DE L'EXCITABILITÉ

Exceptions :

- 1° Elévation excessive du rapport Ki/Ke = atonie par surpolarisation = hypo ou inexcitabilité.
- 2° Accroissement excessif du potentiel de repos membranaire (rétention de Ca^{++}) = ralentissement métabolique et des échanges $K^+ - Na^+$ = hypoeccitabilité temps longs, hyperexcitabilité relative temps courts.

B) BAISSSE PERMANENTE DU POTENTIEL DE REPOS MEMBRANAIRE soit par perte primitive de Ca^{++} — soit par trouble métabolique primitif

PREMIER TEMPS

Hyperactivité métabolique.
Augmentation de la rapidité des échanges transmembranaires $K^+ - Na^+$.
Accroissement des rapports K/Na et Ki/Ke .
Hyperexcitabilité, sauf aux temps courts (perte de Ca^{++}).
Possibilité de rétention de Mg^{++} compensant la perte de Ca^{++} — compensant la perte de Ki , agissant sur le métabolisme.
Crochet magnésien aux temps moyens.

DEUXIÈME TEMPS

Épuisement métabolique.
Rétention croissante de Na^+ .
Perte accrue de K^+ .
Perte de Ca^{++} puis Mg^{++} .
Baisse des rapports Ki/Ke et K/Na .
Hypoeccitabilité globale avec ou sans inversion nerf-muscle.
À l'extrême, atonie par dépolarisation.

- l'activité de la pompe à sodium se maintient encore, mais il y a de plus en plus de Na^+ intra-cellulaire et de plus en plus rejet croissant, donc perte de plus en plus grande de K^+ . Le rapport K/Na évolue de plus en plus vers un rapport Na/K ;
- les à-coups peuvent survenir sous forme de crises brutales rejetant partiellement l'excès de Na^+ intra-cellulaire. L'expression clinique et biologique sera illustrée, nous le verrons, par l'état de mal épileptique à sa deuxième phase ;
- l'activité de la pompe à sodium s'épuise. La cellule se remplit peu à peu de sodium. Bientôt, c'est un état de *dépolarisation stable* avec hypoexcitabilité croissante, conduisant à une atonie par dépolarisation et bientôt à la mort cellulaire.

III. — Les facteurs ioniques qui modifient la perméabilité membranaire vont être représentés par Ca^{++} et Mg^{++} .

a) Ca^{++}

Depuis déjà longtemps, MONNIER, FESSARD avaient insisté sur le rôle fondamental de Ca^{++} dont la baisse de taux au niveau de la membrane augmentait l'activité cellulaire. En dehors de son rôle dans la tétanie aiguë et dans la spasmophilie, nous verrons son importance dans l'épilepsie.

b) Mg^{++}

Il est curieux de constater que, vingt-six ans auparavant, KRUSE, ORENT et MAC CALLUM (1932) avaient remarqué l'influence du magnésium chez l'animal.

La *déficiencia magnésienne* provoque des convulsions et une maladie bien connue des vétérinaires : la tétanie d'herbage.

L'excès de magnésium déclenche un tremblement continu, tremblement qui, remarquons-le, domine le tableau du délirium tremens et se trouve lié, nous l'avons vu (COIRAULT et LABORIT), à une baisse du magnésium sanguin et urinaire et à une augmentation vraisemblable du magnésium cellulaire, faits retrouvés depuis par FLINK.

Or, en 1948, GORDON et WELSCH admettent un rôle identique de Ca^{++} et Mg^{++} au niveau cellulaire.

Nous pensons d'ailleurs, après de nombreuses recherches, qu'il existe une interdépendance de ces deux cations à l'échelon membranaire, l'un et l'autre jouant sur la polarisation membranaire avec cette particularité que la déficiencia de l'un est compensée par l'autre. Ces faits s'extériorisent d'ailleurs bien sur les courbes d'excitabilité neuromusculaire aux temps moyens et courts.

c) Que conclure de ces deux ions ?

La déficience importante, non compensée de l'un ou de l'autre, diminuant le potentiel membranaire, provoque une augmentation de l'activité métabolique et conduit aux deux stades précédemment décrits.

Autrement dit, si dans l'épilepsie il est facile de comprendre que les ions K^+ et Na^+ sont en cause, il faut encore admettre que les ions Ca^{++} et Mg^{++} peuvent intervenir puisque ce sont eux qui modifient le potentiel membranaire, donc le système auto-régulé cellulaire. Et l'on comprend alors plus aisément des intrications cliniques telles que :

- épilepsie et tétanie ;
- épilepsie et crises névropathiques ou hystériques.

IV. — En résumé, les hypothèses de travail sont les suivantes :

TOUT DÉSÉQUILIBRE K/Na , AVEC UNE AUGMENTATION DE CES DEUX CATIONS, PEUT ENTRAÎNER DES CRISES ÉPILEPTIQUES.

Elles peuvent être dues :

1° *A des apports excessifs de K^+ et surtout de Na^+* , ce dernier entraînant *ipso facto* l'augmentation du premier si son apport est normal. Tous les facteurs pathologiques de ce déséquilibre pourront être à l'origine de crises épileptiques.

2° *A une baisse des cations Ca^{++} et Mg^{++}* , provoquant par une baisse du potentiel membranaire, une augmentation de l'activité métabolique. Tous les syndromes liés à cette baisse de Ca^{++} et Mg^{++} pourront donner lieu à des crises comitiales.

3° *A une modification métabolique perturbant les rapports de ces cations :*

a) *L'alcalose*, dont l'hyperpnée est le test classique de réactivation de l'E.E.G., provoque, d'une part une baisse de l'ionisation de Ca^{++} membranaire, d'autre part, une augmentation de K^+ et une fuite de Na^+ .

b) *L'acidose*, par suite d'une viciation métabolique, en augmentant les ions H^+ , entraînera dans un premier temps une augmentation de K^+ , et dans un deuxième temps (car l'activité énergétique s'épuise vite) une augmentation de Na^+ .

Tous les facteurs d'acidose seront donc à l'origine possible de crises épileptiques.

Retenons cependant le fait que, malgré la dépolarisation entraînée par l'acidose, il y a un facteur de compensation dû à l'accroissement de l'ionisation du calcium membranaire qui tend à freiner la sortie de K^+ .

LES FAITS CLINIQUES

Partant des hypothèses précédentes, il était séduisant de voir si l'épilepsie était bien liée à tous les facteurs précités.

Nous avons deux orientations de recherches.

La première s'adressait aux crises épileptiques provoquées par électro-choc, Sakel, cardiazol, bémégride, etc.

La seconde s'adressait aux crises épileptiques spontanées.

Si les difficultés rencontrées pour étudier les crises provoquées peuvent être assez facilement combattues, il s'en est pas de même pour les crises spontanées. En effet, nous devions répondre à deux impératifs.

1° *Etudier une crise spontanée.* Or, nous étions tributaires de l'heure imprévisible de la crise. Nous avons donc eu beaucoup de résultats inutilisés, parce que nous voulions obtenir des taux électrolytiques urinaires et même sanguins :

- dans les minutes et les premières heures suivant la crise ;
- dans les jours suivant la crise.

Ainsi, sur plus de 100 épileptiques, nous n'avons pu retenir qu'une vingtaine de cas exploitables.

2° Une fois la crise confirmée, *nous ne pouvions pas, moralement, laisser le malade sans traitement*, si bien que nous limitions obligatoirement nos investigations.

Cependant, des malades compréhensifs se sont astreints, pendant des semaines et même des mois, à nous apporter leurs urines de vingt-quatre heures, dans l'espoir qu'un jour où ils auraient une crise, ils pourraient nous apporter la fraction des trois ou six premières heures des urines émises après la crise. D'où de nouveaux dosages peu utiles, les recherches étant obligatoirement limitées à ceux qui ne présentaient pas d'urination au moment de la crise épileptique.

I. — Les crises provoquées

Nous ne ferons que donner une synthèse des faits recueillis.

A) L'ELECTRO-CHOC

Etudiant les mécanismes ioniques de l'électro-choc, on s'aperçoit qu'il n'y a pas une réponse toujours identique pour chaque crise con-

vulsive. Bien au contraire, la suite des électro-chocs, conduisant à un équilibre ionique nouveau, ne permet pas d'avoir une idée formelle permettant de comparer un électro-choc à une crise épileptique spontanée.

Cependant, un fait est évident : il existe des variations ioniques telles, qu'elles permettent de mieux comprendre le mécanisme intime d'une crise excito-motrice. Négligeant les variations sanguines, nous retiendrons les *variations urinaires*.

I. — Au cours d'un *premier électro-choc* (ou un des tous premiers au cours d'une sismothérapie), on obtient par exemple les chiffres d'élimination horaire suivants. (urines des vingt-quatre heures avant E.C., des six heures puis de la sixième à la vingt-quatrième heure du jour de l'E.C., des vingt-quatre heures après) :

	24 h avant	6 h après	De la 6 ^e h à la 24 ^e h	24 h après
K+	86,2 mg	150 mg	86 mg	77 mg
Na+	193	96	116	177
Ca++	6,2	10,4	5,6	4,7
Mg++	3,3	8,7	10,1	5,8

En fait, ce n'est qu'un exemple, car les résultats sont fonction de l'état biologique de départ, chez un sujet malade, ce qui enlève beaucoup de valeur pour extrapoler de l'E.C. à la crise épileptique spontanée.

Retenons cependant que :

Un électro-choc provoque dans un premier temps une rétention sodée relative et une fuite potassique, suivie secondairement d'un mécanisme inverse.

A ces variations de K^+ et Na^+ , correspondent des variations de Ca^{++} et Mg^{++} .

Il y a, en effet, une fuite de ces deux cations suivie d'une baisse secondaire de leur élimination.

II. — Une série d'électro-chocs réalise un mécanisme que nous schématiserons ainsi :

- fuite calcique et magnésienne aux premiers E.C., puis diminution d'élimination de ces ions ;
- fuite potassique croissante jusqu'aux sixième, huitième électro-choc (du moins pour les malades que nous avons traités et

qui ne reçoivent jamais plus de 15 à 18 E.C.), puis décroissante par la suite ;

- fuite sodique n'apparaissant qu'à partir des septième et huitième E.C. et maxima en fin de traitement.

III. — Ce mécanisme ionique complexe ne peut être compris que si l'on admet que l'électro-choc réalise un stress avec ses conséquences :

- *d'abord dépolarisation* avec rentrée sodique et fuite potassique, tributaire, si l'on peut dire, de la dépolarisation membranaire avec fuite calcique et magnésienne ;
- *puis repolarisation* avec rentrée potassique et fuite sodique, dues à l'activité métabolique, et rétention calcique et magnésienne à la fin de la réponse au stress, maintenant cette repolarisation.

La succession des E.C. du fait de la stimulation métabolique qu'elle crée, ne peut donc qu'entraîner surtout une fuite sodique et rétablir un rapport normal K^+/Na^+ .

B) L'ELECTRO-CHOC SOUS CURARE

On pourrait, en effet, croire que ce sont les contractions musculaires qui sont à l'origine des variations ioniques. Un pas peut être franchi, pour considérer que ce ne sont qu'elles qui produisent ces variations ioniques.

Il n'en est rien puisque l'électro-choc sous curare, éliminant ce facteur musculaire, maintient avec des variations sans doute moins grandes, ces modifications ioniques.

Voici, à titre d'exemple, un bilan exprimé en mg urinaires horaires des cations K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} .

	24 h avant	6 h après	De la 6 ^e h à la 24 ^e h	24 h après
K^+	43,3 mg	79,3 mg	28 mg	50 mg
Na^+	91,6	163	111	200
Ca^{++}	11,3	11,5	3,7	5
Mg^{++}	3,5	2,9	1,4	3,1

Nous faisons encore des restrictions puisqu'il s'agit de malades traités et que les variations ioniques varient avec le nombre d'électrochocs. Cependant, il est frappant de remarquer que les variations ioniques sont grossièrement identiques aux précédentes. Il est donc certain que la contraction musculaire n'est pas le facteur essentiel de ces variations ioniques.

On remarque, là encore, des variations identiques de K^+ et Na^+ , les variations de Ca^{++} et Mg^{++} étant plus discutables.

C) LA CRISE CONVULSIVE SOUS CARDIAZOL

Les restrictions précédentes se retrouvent, car il s'agit de malades. Cependant, les variations obtenues sont analogues.

Voici les résultats après une crise sous cardiazol.

	24 h avant	6 h après	De la 6 ^e h à la 24 ^e h	24 h après	48 h après
K+	40,8 mg	85,3 mg	50 mg	75 mg	45 mg
Na+	160	100	128	141	170
Ca++	6	11,7	3,4	2,5	3,8
Mg++	2,7	4,8	4,5	1,85	1,08

D) LA CRISE CONVULSIVE SOUS BEMEGRIDE (MEGIMIDE)

Les résultats obtenus sont très nettement différents des précédents.

Voici les résultats chez un malade atteint d'un syndrome maniaque traité avec succès par cette technique (quatre crises excito-motrices : entre les crises, prise permanente de 150 mg de bémégride en comprimés de 50 mg).

	24 h avant	6 h après	De la 6 ^e h à la 24 ^e h	24 h après
<i>Première crise :</i>				
K+	123 mg	100 mg	100 mg	46,5 mg
Na+	126	383	125	200
Ca++	5,4	19	15	3,8
Mg++	3,1	16	5,6	3,9
<i>Quatrième crise :</i>				
K+	98	128	45	66
Na+	120	386	233	200
Ca++	4,5	23	9,3	6,7
Mg++	0,75	8	4,8	4,6

Les résultats obtenus (et les mêmes constatations ont été faites chez plusieurs malades, soit 26 crises) révèlent des faits très diffé-

rents des précédents et qui sont fonction de l'action du bémégride sur le système ionique au niveau du tissu nerveux (COIRAULT).

En effet, le bémégride augmente la charge ionique en K^+ et réalise une hyperexcitabilité croissante.

Les variations de Ca^{++} et Mg^{++} sont plus difficiles à préciser, mais les crises convulsives les extériorisent beaucoup plus nettement.

On constate donc les faits suivants :

1) *Elimination potassique faible ou nulle* et, de toute façon, très temporaire.

Après traitement, il y a eu augmentation du capital potassique, ce qui n'est pas le cas pour les autres types de crises convulsives provoquées.

2) *Elimination sodique considérable*, infiniment plus grande que précédemment. A la fin d'une série de crises convulsives, la perte sodique globale devient ainsi massive.

3) *Elimination calcique très marquée*, l'élimination magnésienne étant beaucoup plus faible.

Une crise convulsive sous mégimide précédée d'une curarisation (rendue d'ailleurs très difficile et non recommandée) nous a donné des résultats quasi identiques.

	24 h avant	6 h après	De la 6 ^e h à la 24 ^e h	24 h après
K+	101 mg	83 mg	25 mg	48 mg
Na+	140	235 mg	113	141
Ca++	8,1	14 mg	3,8	2
Mg++	2,6	7 mg	1,3	2,5

CONCLUSIONS

Les crises convulsives provoquées se répartissent en deux groupes :

1° CELLES DÉCLENCHÉES PAR L'ÉLECTRO-CHOC ET LE CARDIAZOL

Le mécanisme pathogénique peut être ainsi supposé : la crise réalise un stress sur un ensemble neuronique à un niveau de polarisation déterminé (rapport déterminé K/Na).

Il y a dépolarisation (fuite de K^+ , rentrée de Na^+ dans la cellule) avec diminution brutale du potentiel membranaire (fuite de Ca^{++} et Mg^{++}) suivie d'une repolarisation (rentrée de K^+ , fuite de Na^+) avec augmentation du potentiel membranaire (rentrée de Ca^{++} et Mg^{++}).

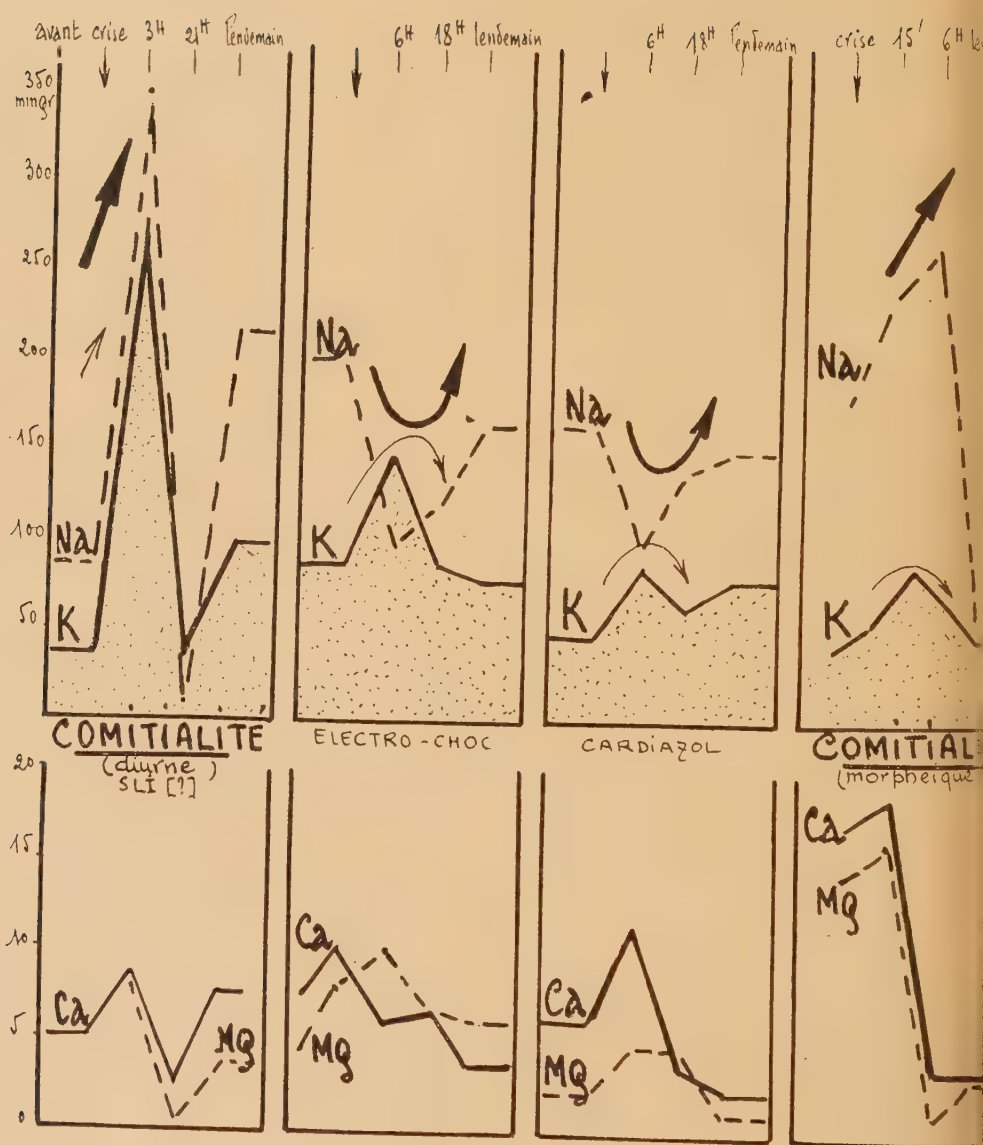


FIGURE 1

FIGURES 1 et 2: Eliminations, calculées en bilans horaires de manifestations éventuellement similaires et de c

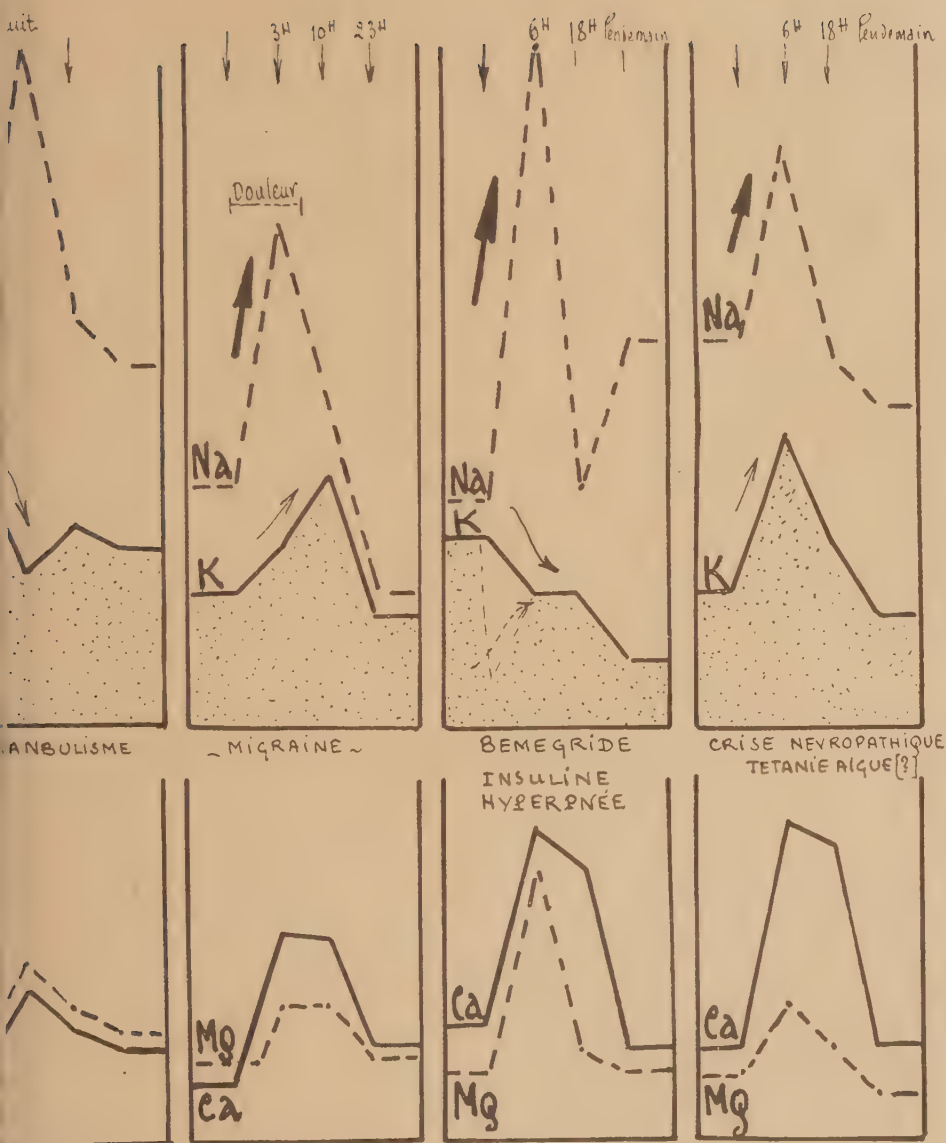


FIGURE 2

et Mg, au cours de crises convulsives, spontanées ou
ées (EC, cardiazol, bemegrade, insuline, hyperpnée).

Cependant, surtout après plusieurs crises, il y a une diminution globale de K^+ et Na^+ .

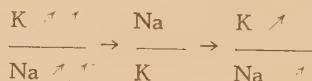
La contraction musculaire n'est pas à l'origine de ces variations. Elle n'intervient que complémentaiement puisque des électro-chocs sous curare réalisent les mêmes modifications ioniques.

2° CELLES DÉCLENCHÉES PAR UN NEURO-STIMULANT : LE BÉMÉGRIDE

Le mécanisme paraît différent. Ce produit semble augmenter la charge cellulaire en K^+ , accroissant son excitabilité jusqu'à un niveau où l'excès de K^+ ne permet plus le maintien d'un tel taux dans la cellule. Il y a dépolarisation brutale, liée d'ailleurs à une baisse considérable du potentiel membranaire avec fuite très nette de Ca^{++} et Mg^{++} . Mais celle-ci n'entraîne pas finalement une perte potassique notable, puisque cette perte fut précédée d'une surcharge. Par contre (peut-être précédée d'une accélération des échanges $K^+ \rightleftharpoons Na^+$ ou d'une augmentation de Na^+ pour maintenir un rapport normal K/Na , nous ne savons), il y a une perte marquée de Na^+ plus importante que lors des crises convulsives créées par électro-choc ou cardiazol. Il est à remarquer que c'est par des mécanismes identiques que l'on obtient une crise épileptique après injection d'insuline (crises épileptiques de la cure de Sakel).

On peut résumer l'ensemble de ces faits :

crises sous électro-choc :



crises sous bémégride :



II. — Les crises épileptiques spontanées

Il était intéressant de voir si l'on trouverait des variations ioniques analogues aux précédentes.

Nous devons, pour la clarté de l'exposé, analyser successivement les variations ioniques et les modifications métaboliques, tout en gardant à l'esprit qu'il ne peut y avoir séparation entre ces facteurs intimement tributaires les uns des autres.

Nous précisons la technique que nous avons utilisée :

1° *Elimination urinaire* de trois heures à six heures suivant la crise, puis de la troisième ou sixième à la vingt-quatrième heure, élimination urinaire de vingt-quatre heures le lendemain de la crise, et même pendant les jours suivants.

Les résultats valables obtenus sont peu nombreux en raison des difficultés présentées. En voici quelques-uns : *les taux ont été établis en mg horaires*, puisque nous avons le volume exact des urines dans un temps connu. Cette expression permet de mieux extérioriser les variations ioniques.

2° Etude de l'excitabilité neuro-musculaire.

A. — LES BILANS IONIQUES

1) **CRISES ÉPILEPTIQUES GÉNÉRALISÉES SURVENANT DANS LA JOURNÉE** chez un sujet ne présentant pas de signe de souffrance cérébrale localisée évolutive. Nous avons en effet éliminé les épilepsies liées à un processus expansif intra-crânien, pour ne retenir que les épilepsies dites essentielles.

OBSERVATION : GOL... Louis, vingt-sept ans (9 janvier 1958)

Volume	Bilans horaires	K	Na	Ca	Mg
240 cm ³	3 heures après la crise	270 mg	350 mg	9 mg	9 mg
400	3 ^e à la 24 ^e heure	25	12	2	1
800	Lendemain et jours suivants .	100	216	7	3

OBSERVATION : CHA... Jean-Claude, vingt-deux ans (7 décembre 1957)

Volume	Bilans horaires	K	Na	Ca	Mg
160 cm ³	3 heures après la crise	200 mg	746 mg	21 mg	12 mg
450	18 heures après la crise	60	110	5	5
600	Lendemain	28	70	4	3,2
1.000	Jours suivants	70	100	5,2	0,9

OBSERVATION : ZAB... Pierre, vingt et un ans (30 décembre 1957)

Volume	Bilans horaires	K	Na	Ca	Mg
420 cm ³	6 heures après	108 mg	170 mg	10 mg	4,8 mg
300	6 ^h -24 ^h heure	50	32	4	1
1.000	Lendemain	90	150	4,2	2,1
1.200	Inter-crisis	110	150	4	4

OBSERVATION : Mlle DER... Denise, seize ans et demi (9 octobre 1957)

Volumé	Bilans horaires	K	Na	Ca	Mg
250 cm ³	5 heures après 2 crises succes- sives	54 mg	120 mg	2,6 mg	3 mg
120	5 ^h -24 ^h heure	21	42	1,6	2,5
180	Lendemain	4,3	13	0,47	0,56
450	Surlendemain	11	31,2	1,2	1,5

Chez cette malade, nous avons pu faire des *dosages sanguins* aussitôt après la crise, puis deux jours plus tard. Nous avons obtenu les résultats suivants :

	Après crise	48 heures après
Glycémie	0,94 ‰	1,05 g
Azotémie	0,19 ‰	0,32 g
R.A.	48 volumes	47 volumes
Δ C	— 0°54	— 0°535
K ‰	200 mg (5 mEq)	215 mg (5,37 mEq)
Na ‰	2,85 g (123,9 mEq)	3,15 g (136,9 mEq)
Ca ‰	99 mg (4,95 mEq)	96 mg (4,8 mEq)
Mg ‰	22 mg (1,85 mEq)	23 mg (1,9 mEq)

OBSERVATION : Mme THA... Véronique, vingt ans

En dehors d'un petit mal, existence de crises généralisées.

Crise généralisée du 26 octobre 1957, à 15 heures.

Si l'on observe l'élimination exprimée en grammes ‰, on s'aperçoit que :

— pour K, nous avons successivement :

1,30 g — 2 g — 1,36 g et 2,10 g

— et pour Na :

2,20 g — 4,80 g — 1,72 g et 2,70 g

<i>Volume</i>	<i>Bilans horaires</i>	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
120 cm ³	Urines émises aussitôt après la crise ; temps approximatif : 3 heures	52 mg	88 mg	8 mg	5 mg
70	3 heures après la crise	56,6	122	6,66	3,6
1.100	3 ^e -24 ^e heure	70,9	90,4	3,87	4,19
900	Lendemain	78,7	105,4	7,5	3,75

Après une crise survenue le 18 novembre 1957, on trouve dans les urines émises aussitôt après la crise (le temps correspondant au volume émis n'a pu être précisé) :

<i>Volume</i>	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
220 cm ³	369 mg	264 mg	6,1 mg	8,1 mg
	soit	soit	soit	soit
	1,68 g ‰	1,20 g ‰	28 mg ‰	37 mg ‰

Dans le sang, les dosages réalisés après la crise donnent les chiffres suivants :

K = 170 mg (4,25 mEq)
 Na = 3,15 g (136,9 mEq)
 Ca = 94 mg (4,7 mEq)
 Mg = 22 mg (1,85 mEq)
 R.A. = 37 volumes
 Δ C = — 0°56

En dehors des crises, nous avons les chiffres suivants :

K = 190 mg (4,75 mEq)
 Na = 3,35 g (145,6 mEq)
 Ca = 99 mg (4,95 mEq)
 Mg = 22 mg (1,85 mEq)
 Δ C = — 0°57

La R.A. chez cette malade varie considérablement puisque les chiffres extrêmes que nous avons notés sont de 35 volumes et 69 volumes. Nous avons cependant remarqué, mais c'est un fait qu'il faudra préciser ultérieurement, que la baisse de la réserve alcaline précédait les grandes crises généralisées, tandis que l'augmentation de la R.A. coïncidait avec des mécanismes d'absences.

Au cours de deux autres crises généralisées (10 octobre 1957 et 18 octobre 1957), nous avons noté, pour la *totalité des urines émises dans les vingt-quatre heures suivant la crise* :

	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
10-10-1957 : 1.000 cm ³	1,80 g	2,68 g	94 mg	56 mg
18-10-1957 : 1.100 cm ³	1,80 g	1,10 g		

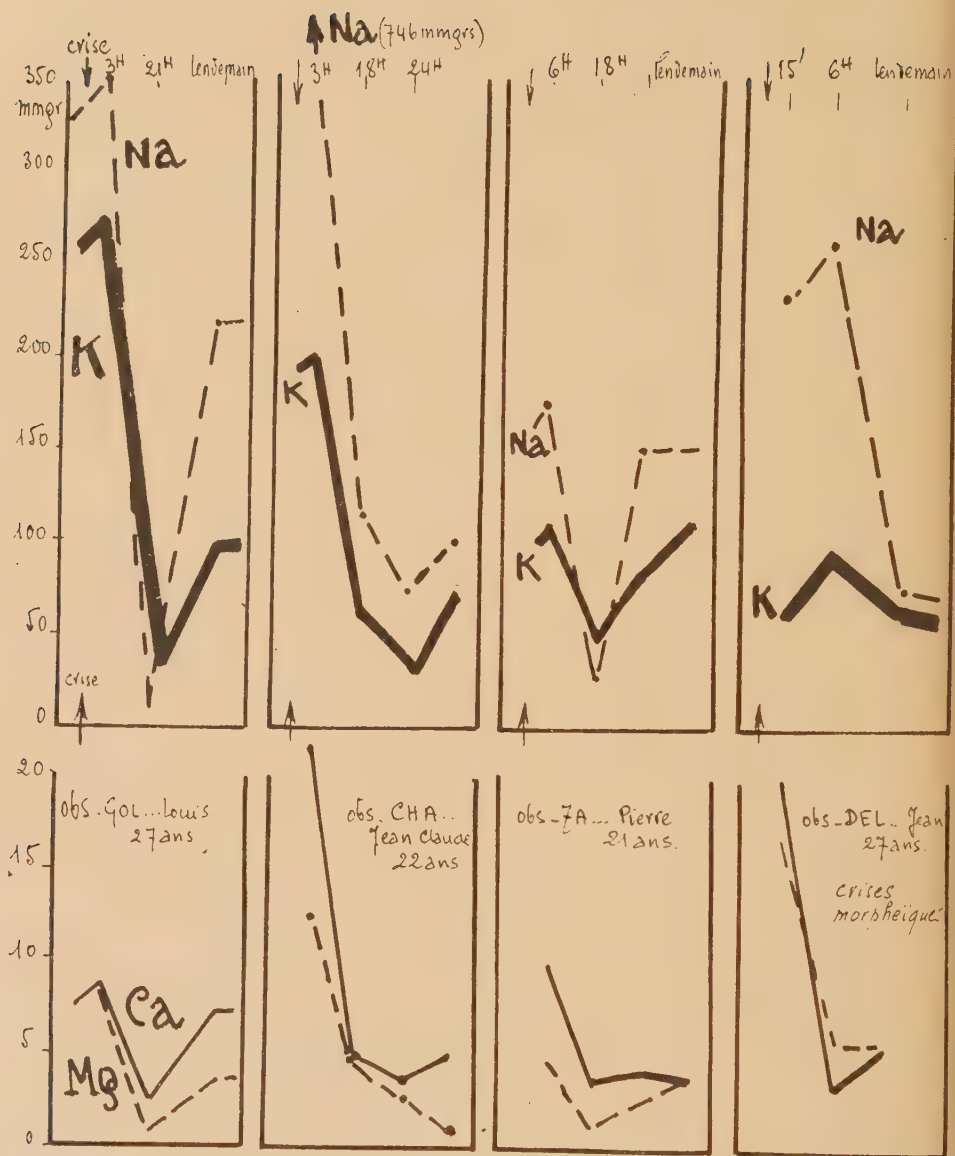


FIGURE 3

Eliminations horaires des électrolytes K, Na, Ca, Mg (en mg)
dans les urines chez les épileptiques

2) **CRISES ÉPILEPTIQUES NOCTURNES** : les recherches se sont avérées extrêmement difficiles. C'est grâce à un malade, pour lequel nous cherchions une thérapeutique efficace, que nous avons pu obtenir des chiffres suffisamment précis pour être exploitables.

Il s'agit de l'OBSERVATION de DEL... Pierre, vingt-six ans.

Comitialité généralisée exclusivement nocturne.

Les premières manifestations anormales surviennent en août 1954, toujours la nuit : gémissements, obnubilation puis fatigue extrême pendant plusieurs jours.

Etant en Afrique du Nord, il présente le 4 septembre 1956, la première crise épileptique. Le lendemain, le médecin note un signe de Chvostek très net.

Le 19 novembre 1956 : hépatite ictérique sévère. Au cours de l'ictère, deux crises généralisées, le 21 novembre et le 23 novembre 1956. Il est venu en mars 1957 et suivi par nous depuis. Les crises qu'il présente surviennent environ une fois par mois. Elles sont précédées de troubles digestifs, de douleurs vésiculaires, d'un subictère conjonctival. Après la crise, l'E.E.G. est perturbé, mais sans signes de focalisation.

Entre les crises, le tracé est normal. On discute deux possibilités :

- une encéphalite au cours d'un ictère viral aggravant un état épileptiforme latent ;
- des troubles métaboliques après hépatite virale, retentissant sur le métabolisme du cerveau.

Quoi qu'il en soit, nous allons constater les résultats suivants :

*Crise nocturne du 7 novembre 1957
(1 heure du matin)*

Volume	Bilans horaires	K	Na	Ca	Mg
400 cm ³	Emis après la crise répondant à 3 h de diurèse	168 mg soit 56 mg/h	704 mg soit 234,6 mg/h	89 mg soit 29,6 mg/h	55 mg soit 18,6 mg/h
500 cm ³	De 1 h à 10 h du matin	480 mg soit 53 mg/h	1.560 mg soit 173 mg/h	7 mg soit 0,8 mg/h	20 mg soit 2,2 mg/h
900 cm ³	Des 24 h du len- demain de la crise	1,26 g soit 52,5 mg/h	1.500 mg soit 62,5 mg/h	79 mg soit 3,3 mg/h	77 mg soit 3,2 mg/h

On note dans le sang, le lendemain de la crise (8 novembre 1957) :

K	= 170 mg	(4,25 mEq)
Na	= 3,40 g	(147,8 mEq)
Ca	= 97 mg	(4,8 mEq)
Mg	= 22 mg	(1,85 mEq)

Crise nocturne du 17 novembre 1957
(4 heures du matin)

<i>Volume</i>	<i>Bilans horaires</i>	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
100 cm ³	Emises après crise (temps 3 h)	56 mg	224 mg	11,6 mg	6,4 mg
600 cm ³	Emis de 4 h à 10 h.	60 mg/h	182 mg/h	11,2 mg/h	6,6 mg/h
1.900 cm ³	Lendemain	107 mg	253 mg	5,5 mg	5 mg

Crise nocturne du 29 novembre 1957
(urines émises immédiatement après crise non recueillies)

<i>Volume</i>	<i>Bilans horaires</i>	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
400 cm ³	Recueillies de la 3 ^e à la 10 ^e h	44 mg	162 mg	7,7 mg	5,7 mg

Crise nocturne du 10 décembre 1957
(bilan horaire)

<i>Volume</i>	<i>Bilans horaires</i>	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
400 cm ³	Emis après crise (3 heures)	128 mg	543,3 mg	14,3 mg	9 mg
500 cm ³	Emises 6 h après crise	81,6 mg	363 mg	19,6 mg	14,5 mg

Crise nocturne du 26 avril 1958 (5 heures)
(bilan horaire)

<i>Volume</i>	<i>Bilans horaires</i>	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
500 cm ³	Emises de 5 à 7 h (après crise)	240 mg	610 mg	18,5 mg	14,25 mg

3) ABSENCES ET ÉQUIVALENTS ÉPILEPTIQUES SANS MANIFESTATIONS MUSCULAIRES

Nous avons pu, chez une des malades précédentes (Mme THA...) présentant des crises convulsives rares mais des équivalents très nombreux (jusqu'à douze par

jour), apprécier le rythme d'élimination des électrolytes. Il ne pouvait être possible de recueillir des urines pour une seule absence. L'ayant d'ailleurs fait, nous n'avons pas eu de résultats probants.

Par contre, ayant eu une série de trois absences caractéristiques, nous avons eu les taux suivants :

Urines immédiatement émises après la crise (22 novembre 1957) :

Volume : 160 cm³

K = 0,33 g. soit 1,92 g ‰

Na = 0,64 g. soit 4 g ‰

Ca = 23,8 g. soit 148 mg ‰

Mg = 22,4 mg. soit 140 mg ‰

Par rapport aux crises généralisées, il existe donc quelques variations. Le taux global d'élimination paraît moins important, en chiffres absolus, pour K⁺ et Na⁺, alors que pour Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺ il paraît plus marqué.

Mais il est facile de voir que ce n'est pas la contraction musculaire qui est exclusivement en cause dans l'épilepsie, puisqu'au cours des absences nous avons une *augmentation indiscutable des différences*, avec une élimination très importante de Na⁺.

B. — L'EXCITABILITÉ NEURO-MUSCULAIRE

Nous n'insisterons pas sur cette étude. Elle est facile à résumer.

Tous les épileptiques ont généralement une *hyperexcitabilité nerveuse* avec ou sans hyperexcitabilité musculaire.

Cette étude est basée sur une série de courbes très nombreuses, les malades ayant, si l'on peut dire, un véritable « bilan d'excitabilité » pour apprécier leur excitabilité de fond et les variations présentées, soit spontanément sous l'influence de la crise comitiale, soit sous l'influence du traitement préconisé. Cette technique nous permet de voir très rapidement le rôle favorable ou défavorable d'une thérapeutique.

L'étude analytique des courbes est infiniment plus complexe, et la synthèse que nous donnons ne reflète qu'imparfaitement des faits qui sont « individuels ».

Courbes « de fond » :

- 1° Il y a toujours une hyperexcitabilité des temps longs (augmentation de Ki).
- 2° Il y a ou non des modifications des temps moyens et le plus souvent un « crochet magnésien » (probablement augmentation de Mgi).

- 3° Il y a des variations très grandes au niveau des temps courts avec, en général, hyperexcitabilité.

Courbes au moment des crises :

- 1° Il y a une diminution brutale plus ou moins grande de l'excitabilité des temps longs (baisse de K_i).
- 2° Les variations des temps moyens varient avec chaque malade et selon chaque crise, tantôt accentuation du « crochet magnésien », tantôt disparition du segment des temps moyens.
- 3° Au niveau des temps courts, très souvent hypoexcitabilité dans les minutes précédant la crise (fait cependant rarement contrôlé en raison des difficultés pratiques, faciles à deviner). Cette hypoexcitabilité persiste ou non selon les cas.

INTERPRETATION DES RESULTATS

A. — LES VARIATIONS IONIQUES

Nous séparerons arbitrairement les variations de K^+ et de Na^+ d'une part, de Ca^{++} et Mg^{++} d'autre part.

1) LES CATIONS K^+ ET Na^+

Dès 1934, MAC QUARRIE soupçonnait, chez l'épileptique, un défaut dans le mécanisme de régulation de la perméabilité cellulaire. Mais ce n'est qu'en 1947 que COLFER et ESSEX démontrent par des techniques de micro-incinération, *une déplétion cellulaire en potassium et un gain en sodium* lors des convulsions chez l'animal. Cette élimination de K^+ fut d'ailleurs confirmée par WOODBURY (1948) à l'aide d'isotopes radio-actifs, le rétablissement de la polarisation s'effectuant dans les trois heures suivantes.

En fait, ces résultats concernent des crises provoquées chez l'animal et rejoignent, parfaitement d'ailleurs, ceux que nous avons notés après électro-choc ou cardiazol.

Mais dans les crises spontanées, les faits ne sont pas aussi évidents. Sans doute nous faudrait-il des résultats plus nombreux et tout particulièrement des taux précis d'électrolytes, émis immédiatement après une crise, connaissant exactement les taux d'élimination antérieurs à la crise. Nous n'avons pas réussi à réaliser ce travail.

Il semble en effet nécessaire de séparer les faits :

- il y a l'élimination immédiate ;
- il y a l'élimination secondaire dans les heures suivant la crise, élimination pouvant être parfaitement différente de la première.

a) L'ÉLIMINATION IMMÉDIATE :

Nous avons les résultats obtenus chez Mme Tha... (crises du 26 octobre 1957 et du 18 novembre 1957) et ceux obtenus chez M. Del... (crise nocturne du 17 novembre 1957) par exemple.

Pour la première, correspondant à des *crises diurnes*, nous constatons surtout : une fuite sodée faible alors que la fuite potassique et calcique est forte. Cependant les constatations ne sont pas aussi nettes que lors de la crise provoquée par un électro-choc, et si l'on pense à une brutale dépolarisation, avec rentrée de Na^+ dans la cellule, elle ne s'extériorise pas sur les bilans que nous avons faits (mais trop nombreux, donc sujets à caution).

Les dosages sanguins (18 novembre 1957) ne sont pas, non plus, caractéristiques malgré une baisse légère de la natrémie (136,9 mEq).

En ce qui concerne les *crises nocturnes*, il n'est pas douteux qu'il n'y a pas de rétention sodée. Au contraire, la fuite est plus marquée immédiatement (224 mg horaire) que six heures après (182 mg horaire). La crise paraît liée à une décharge sodique quasi exclusive.

Cette constatation rejoint des faits biologiques identiques :

1° Au cours des crises somnambuliques (COIRAULT), et nombreux sont les auteurs qui ont remarqué l'association somnambulisme-épilepsie.

2° Au cours de crises migraineuses (COIRAULT). Or, il existe indiscutablement, non seulement des corrélations cliniques, mais encore électriques (E.E.G.) entre ces deux syndromes.

3° Au cours de la réactivation par le bémégride, dont les résultats sont pratiquement semblables.

En ce qui concerne les *absences*, c'est un mécanisme exactement identique (Mme Tha..., crise du 27 novembre 1957) avec une élimination sodée atteignant 4 g_{ce}, accompagnée d'ailleurs d'une élimination calcique et magnésienne.

Premières conclusions :

Si l'on n'est pas possible, en raison d'un nombre de résultats insuffisants, de fournir des conclusions certaines, on peut retenir les hypothèses suivantes :

a) La crise épileptique est une « décharge électrique » entraînant une fuite sodique, celle-ci paraissant varier avec l'état électrolytique de départ de la cellule épileptique.

En admettant même une première phase de dépolarisation, comme dans une crise expérimentale (sortie brutale de K^+ , entrée de Na^+ dans la cellule), celle-ci paraît de très courte durée. Elle est suivie quasi immédiatement d'une réponse inverse, faite d'une sortie sodée importante.

b) Ce taux varie suivant le type des crises.

Si les crises généralisées diurnes font apparaître le doute quant à une rentrée sodée primaire, suivie d'une sortie secondaire, il n'en paraît pas de même des crises nocturnes, où il y a pratiquement qu'une seule phase de sortie sodée. Ce n'est plus une dépolarisation, *c'est une décharge*, dans un seul sens, *de sodium*, comme si la cellule, par un sursaut métabolique, se débarrassait de l'excès de Na^+ . Il semble bien y avoir accélération métabolique puisque, dans ces situations pathologiques, il y a fuite de Ca^{++} et de Mg^{++} (donc dépolarisation membranaire).

b) L'ÉLIMINATION SECONDAIRE :

Les faits recueillis sont plus nombreux et plus concordants.

En effet, *dans les crises diurnes*, c'est finalement une fuite sodée et potassique très importante suivie d'une diminution de ces deux ions, tandis que vingt-quatre à quarante-huit heures plus tard, on retrouve un taux habituel d'élimination. A la fin d'une crise épileptique généralisée, il y a finalement une élimination un peu plus importante de K^+ et Na^+ que n'extérioriseraient pas avec suffisamment de précision des bilans urinaires de vingt-quatre heures.

Dans les crises nocturnes, la fuite sodée est exclusive puisqu'il n'y a pas élimination notable de potassium. D'ailleurs, en étudiant l'excitabilité, on constate que :

1° Dans les crises diurnes, il y a diminution de l'excitabilité, celle-ci revenant à son niveau antérieur vingt-quatre ou quarante-huit heures plus tard.

2° Dans les crises nocturnes, il n'y a pas de modification de l'excitabilité, et même une augmentation de celle-ci peut s'observer à la fin de la nuit, la baisse d'excitabilité n'apparaissant qu'avec le jour, sous l'influence vraisemblable des stimulations extérieures (stimulation visuelle en particulier) qui entraînent une dépolarisation des systèmes neuroniques, surpolarisés durant la nuit.

c) CONCLUSION :

1° Confrontant bilans ioniques et excitabilité neuro-musculaire, nous pouvons ainsi concevoir ce qui se passe lors d'une crise épileptique : c'est une décharge ionique liée évidemment à l'activité métabolique (avec augmentation des processus oxydatifs). Cette dernière se ralentit à la fin de la phase tonico-clinique pour aboutir à un état de dépolarisation cellulaire neuronique (et musculaire), les ions passant alors de la cellule dans le milieu extra-cellulaire et dans l'urine.

Secondairement, il y a reprise progressive du métabolisme et la cellule se repolarise en prenant des ions au milieu extra-cellulaire. Les mécanismes de régulation de l'organisme font en sorte que l'élimination des électrolytes soit diminuée pour maintenir le capital ionique. Lorsque les équilibres K^{+}/K^{+} , K^{+}/Na^{+} sont obtenus, l'organisme élimine de nouveau des taux normaux.

Entre les crises, COLFER et ESSEX ont d'ailleurs montré qu'il existait une déficience de la cellule épileptique à retenir sa charge potassique exagérée : à partir d'un certain taux de K^{+} , se produit alors brutalement une dépolarisation entraînant la décharge convulsive. Donc, chaque fois qu'il y a surpolarisation cellulaire (celle-ci se traduisant par un niveau d'excitabilité différent suivant les malades, mais pratiquement toujours identique chez le même épileptique), une crise comitiale se déclenche, entraînant une dépolarisation qui peut être suffisante ou insuffisante, et alors se constitue soit un état de mal, soit une bouffée confuso-onirique avec agitation dont nous reparlerons plus loin.

Tout se passe comme si la cellule était, du point de vue physique, un condensateur dont la charge électrique augmenterait progressivement jusqu'au moment où le potentiel (représenté par K/Na) serait tel qu'il y aurait fuite à travers le diélectrique et production de crise.

2° Si nous produisions une fuite progressive de K^{+} aboutissant ainsi à une dépolarisation moyenne, pourrions-nous espérer une suppression ou une diminution des crises ? Ce problème pourrait être facilement résolu si la phase critique était toujours annoncée par des prodromes et ne survenait brutalement.

C'est ainsi qu'une de nos malades ressentait certains jours un état d'excitation lui faisant pressentir l'imminence d'une crise ; elle pratiquait alors un EFFORT MUSCULAIRE tel que cet état disparaissait sans survenue de crise.

Dans le même ordre d'idée, nous pensons que si les sportifs épileptiques ne font pas de crise lors des compétitions (observation de MARCHAND et BRISSOT), ce n'est pas tant l'état affectif dans lequel ils se trouvent à ce moment, qu'une décharge progressive d'influx ner-

veux, donc une dépolarisation consécutive à l'effort, qui empêcherait la crise de se produire, en même temps sans doute qu'une utilisation plus grande de Na^+ par la cellule musculaire. A cet effet, nous avons étudié deux épileptiques et recherché les variations ioniques sous l'influence d'un effort musculaire important (bicyclette de rééducation). Nous avons constaté les phénomènes suivants :

La première, Mlle Der... Denise, était considérablement améliorée par tout effort musculaire lorsqu'elle ressentait les prodromes d'une crise comitiale. Lors de son hospitalisation, elle se précipitait sur un balai et nettoyait activement la pièce jusqu'à l'apparition de sueurs. Cette attitude avait été notée par sa mère qui s'étonnait de ce comportement.

Au cours de l'effort, entraînant une sudation, nous avons pu faire les dosages suivants :

SANG	Avant effort	Après effort de 30 mn
ΔC	— 59	— 55
R.A.	68 volumes	38 volumes
K	200 mg	170 mg
Na	3,35 g	3,60 g
Ca	112 mg	107 mg
Mg	21 mg	25 mg

URINES	Avant effort	Après effort
Diurèse	1.200 cm^3	90 $\text{cm}^3/30 \text{ mn}$ 880 $\text{cm}^3/24 \text{ h}$
K	1,20 g	99 mg = 1,10 g‰ 1,01 g = 1,15 g‰
Na	2,40 g	103 mg = 1,15 g‰ 1,76 g = 2 g‰
Ca	91 mg	5 mg = 56 mg‰ 82 mg = 92 mg‰
Mg	67 mg	4,3 mg = 48 mg‰ 83 mg = 93 mg‰

— *Excitabilité* : diminution nette de l'excitabilité.

On s'aperçoit que sous l'influence de l'effort, sans même tenir compte de l'élimination sudorale, il y a un mécanisme de dépolarisation caractérisé par une augmentation de la natrémie et baisse du ΔC . Il est donc normal que chez cette malade, l'effort musculaire freine l'activité épileptique. Or, cette amélioration se traduit même sur le tracé E.E.G. Les décharges paroxystiques de poly-pointes-

ondes bilatérales synchrones sont beaucoup moins nombreuses, si bien que le tracé est considérablement amélioré sous la seule influence de l'effort musculaire.

La deuxième, Mme Tha... Véronique, est également améliorée, mais temporairement par l'effort musculaire provoqué (et mieux par un sport agréable tel que le tennis ou la natation, sans doute par dérivation de l'activité neuronique vers une nouvelle activité). Voici les résultats obtenus (il est à remarquer que cette malade ne transpire jamais) :

SANG	Avant effort	Après effort
pH	7,40	7,36
ΔC	— 57	— 59,5
R.A.	44 volumes	42 volumes
K	185 mg	205 mg
Na	3 g	3,70 g
Ca	85 mg	109 mg
Mg	24 mg	24 mg

URINES	Avant effort	Après effort
Diurèse	600 cm ³	55 cm ³ /30 mn 400 cm ³ /24 h
K	1,08 g	0,29 g = 5,3 g‰ 980 mg = 2,45 g‰
Na	1,38 g	0,18 g = 3,30 g‰ 1,80 g = 2,75 g‰
Ca	51 mg	6,1 mg = 112 mg‰ 62 mg = 155 mg‰
Mg	57 mg	5,7 mg = 104 mg‰ 51 mg = 135 mg‰

L'excitabilité neuro-musculaire diminue considérablement.

On s'aperçoit que, chez cette malade, il y a une augmentation du taux de tous les électrolytes dans le sang et les urines. Comme l'élimination potassique est notablement plus grande que l'élimination sodique, il y a dépolarisation et amélioration indiscutable de l'état clinique (disparition des absences pendant toute l'après-midi). Mais secondairement le mécanisme est inversé. Cette malade présente alors une hyperexcitabilité croissante, et les taux de K^+ et Na^+ sont plus faibles dans les urines qu'auparavant, malgré une concentration plus forte qu'avant la crise. Dans la nuit, cette malade présente deux crises épileptiques généralisées. Or, sous l'influence de l'effort musculaire, il n'y a pas eu comme précédemment une amélioration du tracé. Bien plus, le tracé du lendemain était plus altéré (comitativité centro-encéphalique, petit mal).

Nous savons d'autre part que Ki est en partie fonction des réserves de protéines cellulaires ; or, celles-ci sont dégradées lors d'un état fébrile, du jeûne ou d'effort musculaire violent, et nous constatons que chaque gramme d'azote excrété entraîne 2,9 mEq de K (M.P. LABA-DIE). Ce fait peut ainsi nous aider à expliquer, d'une part les observations précédentes et aussi les constatations cliniques de MAILLARD et BRUNE, de CHRISTOFFEL, quant à l'action suspensive de l'épidémie de grippe de 1918 sur la fréquence des crises comitiales. Nous avons eu ainsi l'occasion de voir un enfant de dix ans, épileptique depuis l'enfance, dont les crises disparaissaient sous l'influence de tout état grippal, s'accompagnant, disait sa mère, d'une transpiration abondante (élimination accrue de Na^+ par les sueurs), alors que tout état fébrile sans transpiration (syndrome gastro-intestinal par exemple) aggravait le rythme des crises.

Ces faits ont un caractère en apparence paradoxal, alors qu'en réalité tout est dominé par l'importance de l'*activité métabolique compensée* (fuite sodée) ou *décompensée* (rentrée sodée) et finalement par l'importance du rapport K/Na.

Ils posent d'ailleurs le problème des convulsions hyperthermiques chez l'enfant dont une étude récente a été faite par J. RADERMECKER (1958). L'auteur rappelle que depuis longtemps les médecins avaient été frappés des rapports entre l'épilepsie et certaines terreurs nocturnes (1).

Or nous avons constaté que, dans ces cas, le déséquilibre biologique était identique.

* *

Si l'on tient compte des faits biologiques exposés dans cette étude, on doit arriver à cette conclusion que tout est dominé par :

— *L'importance de l'activité métabolique* des neurones intéressés, conduisant à une accélération des échanges et à une augmentation de Ki.

— *L'importance du taux de Na^+* , puisque c'est ce dernier qui semble être la cause déclenchante des crises. S'il y a sudation excessive, il y a baisse de Na^+ , d'où absence de convulsions (mais possibilité d'état confusionnel) ; s'il n'y a pas sudation, il y a augmentation de Na^+ , donc du rapport K/Na, d'où convulsions, épilepsie. Pour peu que la situation évolue, ce sera un état de mal épileptique suivi

(1) G. HEUYER, d'ailleurs, nous pose le problème en 1954 : « S'agit-il de manifestations banales, d'une organisation névrotique, d'épilepsie ? » Malgré l'E.E.G., la différenciation entre ces états reste très difficile.

de lésions cellulaires, expliquant que MARCHAND et DE AJURIAGUERRA aient séparé les convulsions *isolées fébriles*, dites « sans conséquences ultérieures », les convulsions des spasmophiles, de pronostic immédiat réservé mais bon à longue échéance, et les *convulsions répétées* dont l'avenir est sombre.

Il est d'ailleurs remarquable de constater, en accord parfait avec nos conceptions ioniques, que les convulsions isolées n'ont pas de traduction E.E.G., sauf immédiatement après la crise, car il ne s'agit que d'un état fonctionnel qui n'a pas toujours, loin de là, une évolution lésionnelle. Malheureusement, on ne peut jamais présumer de l'avenir, car rien ne prouve que ce neurone fonctionnellement atteint n'a pas gardé de trace, lui causant une fragilité fonctionnelle, capable de s'extérioriser de nombreuses années plus tard. Cependant, cette fragilité fonctionnelle n'est pas muette puisque RADERMECKER insiste avec raison sur cet état psychique particulier fait de nervosisme et de petits troubles caractériels (17 fois sur 23, selon cet auteur).

Des maladies chroniques comme la tuberculose seraient capables d'exercer cette action (FRISCH). Nombre d'auteurs ont constaté également le rôle du jeûne chez les comitiaux.

— *Parallèlement à K^+ , le sodium joue, nous l'avons vu, un rôle important dans l'épilepsie*, puisqu'un excès de Na^+ peut entraîner une crise. Citons ainsi l'observation de WOLINETZ, à propos d'un enfant ayant absorbé deux cuillerées à soupe de sel de cuisine et qui, trois heures après, fait une épilepsie prolongée avec augmentation de l'excrétion urinaire de Na^+ et un taux de chlorures dans le L.C.R. à 7,80 g ; du même ordre d'idée est le cas d'un malade présentant un état de mal comitial pour n'avoir pas observé un régime déchloruré, lors d'un traitement par la phénylbutazone. Dans ces deux observations, nous nous trouvons face à un déséquilibre K/Na favorable à un échange brutal à travers la membrane cellulaire.

— *L'interférence du métabolisme de l'eau et de la surcharge hydrique* n'est plus contestée depuis les travaux de MAC QUARRIE (1929), TEMPLE FAY (1930), STUBBE TEGLEBJAERG (1939), GREVILLE et JONES (1940).

Cette hyperhydratation tissulaire est à la fois sous la dépendance des ions K^+ et surtout Na^+ , et sous celle de l'hormone antidiurétique post-hypophysaire, puisque l'ingestion d'eau, associée à l'extrait post-hypophysaire, entraîne une crise.

Le rôle de cette hormone a été précisé par les travaux de l'Ecole italienne (V.M. BUSCAINO, LONGO, FASANARO, ANDREA et URAS) en utilisant la technique d'AMANTEA sur les chiens prédisposés. ANDREA et URAS montrent que l'injection de 10 à 30 U de post-hypophyse aug-

mente l'excitabilité corticale et fait passer les animaux non prédisposés dans le groupe des prédisposés. Mais n'oublions pas que le métabolisme hydrique est en rapport étroit avec les ions K^+ et Na^+ , ceux-ci étant pour la plus grande part en solution dans l'eau.

On sait qu'une déshydratation par manque d'eau entraîne une déplétion potassique. Il nous semble évident, qu'inversement, une rétention hydrique intra-cellulaire va augmenter la charge en Ki et l'hyperhydratation du milieu extra-cellulaire va provoquer une rétention en Na^+ . En définitive, nous obtiendrons une élévation de Ki/Na_e et une augmentation du « potentiel critique ».

C'est peut-être là l'explication des expériences précédentes et celle de la diminution de fréquence des crises par un régime déshydraté relatif (STUBBE TEGLBJAERG).

Cependant les faits restent complexes car nous avons des épileptiques présentant un ΔC tantôt dans le sens hypertonique (jusqu'à —60), tantôt dans le sens hypotonique (jusqu'à —54, —53). Ces faits semblent montrer que l'eau n'est pas le facteur dominant : il s'agit avant tout des électrolytes K^+ et Na^+ .

EN SOMME, L'IMPORTANCE DES IONS K^+ ET Na^+ PARAÎT FONDAMENTALE. IL SEMBLE VALABLE D'ACCEPTER UNE AUGMENTATION DU RAPPORT K/Na AU MOMENT DES CRISES ÉPILEPTIQUES.

Etudiant les dosages de ces deux ions chez des épileptiques, nous arrivons à ces résultats :

SANG (‰)				URINES (par 24 h)		
	Normal	< 160 mg	> 200 mg	Normal	< 57,5 mEq (2,30 g)	> 87,5 mEq (3,50 g)
K	87 %	13 %	0 %	38 %	57 %	5 %
Na	91 %	9 %	0 %	66 %	24 %	10 %
	Normal	< 3,15 g	> 3,35 g	Normal	< 108 mEq (2,50 g)	> 195 mEq (4,50 g)

1° Peu de perturbations sanguines.

2° Une diminution de l'excrétion urinaire du K chez 57 % de nos malades, alors que la diminution de l'excrétion de Na n'a lieu que dans 24 % des cas. Le fait dominant est bien l'excès vraisemblable de K intra-cellulaire dû sans doute à une hyperactivité métabolique qui serait la caractéristique essentielle de la cellule épileptique.

2) LES CATIONS Ca^{++} ET Mg^{++}

Puisque nous évoquons l'importance capitale du métabolisme de la cellule épileptique, sachant que celui-ci est peu ou prou tributaire du potentiel membranaire, nous devons faire intervenir le rôle des ions Ca^{++} et Mg^{++} .

1) Ca^{++} :

Nous avons déjà vu le rôle du Ca^{++} sur la perméabilité cellulaire. Cette action qui semble très importante dans la pathogénie de l'épilepsie, avait été remarquée dès 1924 par BIGWOOD lors de ses études sur l'alcalose. En effet, lors des modifications de l'équilibre acido-basique, il y a des variations de taux du calcium ionisé, seule forme qui soit, semble-t-il, utilisable pour la régulation de la perméabilité membranaire. Or, l'alcalose diminue ce taux d'ionisation. Tous les auteurs admettent actuellement que dans la phase pré-critique, il y a une augmentation du pH dont l'effet serait une libération du *calcium membranaire* et une accentuation brutale des échanges métabolique [NB].

— *Rôle de l'hyperpnée* : l'hyperpnée, par la fuite de CO_2 qu'elle provoque, augmente la réserve alcaline, entraîne une alcalose, et nous savons qu'elle peut déclencher une crise. Nous avons étudié chez un malade (Tro... Pierre) (ayant des automatismes psycho-moteurs), l'excitabilité neuro-musculaire, combinée aux dosages des *électrolytes sanguins*, avant et après hyperpnée. Ces différents examens nous ont révélé les faits suivants :

	<i>Avant</i>	<i>Après hyperpnée</i>
Ca	95 mg (4,75 mEq)	100 mg (5 mEq)
Mg	20 mg (1,65 mEq)	21 mg (1,85 mEq)
K	207 mg (5,17 mEq)	190 mg (4,75 mEq)
Na	3,27 g (142,6 mEq)	3,50 g (152,6 mEq)

Nous constatons une augmentation de Ca sanguin ainsi que de Mg sanguin, vraisemblablement due à une fuite membranaire, provoquant une diminution du Ke par augmentation de Ki et une fuite de Nai vers Nae, puisque l'on note un accroissement de Na plasmatique.

NB: Le G 22355 (Imipramine ou Tofranil) favorise les crises ou accentue les anomalies EEG chez les épileptiques. Or ce produit augmente la fuite calcique.

Simultanément, les courbes d'excitabilité nous montrent une augmentation nette et globale de l'excitabilité nerveuse et musculaire.

Deux autres malades ont fait l'objet d'une étude biologique du même ordre. Il s'agit d'ailleurs de celles déjà étudiées sous effort musculaire intense.

OBSERVATION : DER... Denise (7 novembre 1957)

SANG	Avant hyperpnée	Après hyperpnée de 6 mn
ΔC	— 57	— 56
R.A.	46 volumes	45 volumes
K	160 mg (4 mEq)	150 mg (3,75 mEq)
Na	3,10 g (134,7 mEq)	3,10 g (134,7 mEq)
Ca	100 mg (5 mEq)	105 mg (5,25 mEq)
Mg	25 mg (2,09 mEq)	26 mg (2,16 mEq)

Augmentation globale de l'excitabilité nerveuse après hyperpnée.

OBSERVATION : THA... Véronique (7 novembre 1957)

SANG	Avant hyperpnée	Après hyperpnée de 6 mn
ΔC	— 60	— 59
R.A.	39 volumes	49 volumes
Azotémie	0,36 g %	0,39 g %
K	175 mg (4,37 mEq)	170 mg (4,25 mEq)
Na	3,10 g (134,7 mEq)	3,20 g (139 mEq)
Ca	93 mg (4,65 mEq)	97 mg (4,8 mEq)
Mg	21 mg (1,85 mEq)	24 mg (2 mEq)

Augmentation globale de l'excitabilité nerveuse après hyperpnée.

Devant ces faits, nous sommes en droit de penser que la fuite de Ca^{++} entraîne une hyperactivité cellulaire, un accroissement de son métabolisme pour maintenir son *potentiel*, mais cette action compensatrice dépasse son but, en ce sens que l'activité cellulaire entraîne une hyperpolarisation, génératrice de crise.

— Les relations tétanie - épilepsie : nous aborderons ce problème plus loin. Cependant dès à présent, citons l'observation de AMYOT et VASQUEZ, à propos d'une malade qui, quinze ans après une thyroïdectomie, présente des crises de tétanie, ainsi que des accès convulsifs de type épileptique : la calcémie était à 70 mg, le calcium ionisé à 30 mg (normal 50 mg).

Dans l'ensemble, le résultat des dosages de calcémie chez les épileptiques est contradictoire et les variations se situent dans les limites

physiologiques normales (82-115 mg). Cependant les éliminations urinaires de calcium pratiquées chez nos malades nous ont révélé :

- 55 % ont une élimination normale (100-250 mg/24 heures)
- 18 % ont une élimination augmentée (> 250 mg/24 heures)
- 27 % ont une élimination diminuée (< 100 mg/24 heures)

Si bien que nous pouvons nous trouver en face de deux hypothèses :

- 1° soit sujets à élimination calcique habituelle faible : l'augmentation de Ca^{++} membranaire entraîne une hyperpolarisation croissante ;
- 2° soit sujets à forte élimination calcique : la baisse de Ca^{++} membranaire entraîne une accélération des échanges et une hyperactivité métabolique de plus en plus grande, d'où augmentation croissante de l'excitabilité.

Des études (citées par K.A.C. ELLIOTT) (2) ont été faites sur l'animal grâce au fluoroacétate qui provoque des convulsions et une dysrythmie cérébrale chez le chien. Ce produit inhibe la respiration du tissu cérébral ; la création d'un empoisonnement par ce corps entraîne une accumulation importante de citrate (vraisemblablement par blocage au niveau du cycle de Krebs) dans la cellule. Or le citrate immobilise l'ion Ca^{++} , produisant une hyperirritabilité du cerveau ; il accélère la synthèse de l'acétylcholine sur des préparations de cellules libres de cerveau (cette synthèse n'étant plus entravée par l'ion Ca^{++}) ; il se produit alors une fuite potassique entraînant des convulsions.

2) Mg^{++} :

Quant à l'action du magnésium, elle est moins bien connue. Cependant HIRSCHFELDER et HENRY ont observé lors de la crise convulsive, une diminution du Mg total dans 78 % des cas et du Mg dialysable dans 89 % des cas. Ce taux était normal en dehors des crises. HAMMERSTEN et SMITH rapportent l'observation de *convulsions*, tremblements et mouvements athétoïdes des extrémités chez un homme de quarante ans présentant des diarrhées abondantes ; la calcémie était normale, et seules les injections de SO_4Mg purent amener la disparition de ces troubles.

Chez nos épileptiques, la magnésémie se révéla, en dehors des crises, toujours dans les limites de la normale (16-27 mg %); par contre, la magnésurie était diminuée dans 63 % des cas (< 100 mg) et normale (100-140 mg) dans 37 %.

(2) In *Neurochemistry*, 1955.

Par contre, lors des crises comitiales, nous constatons une augmentation fréquente mais temporaire de l'élimination magnésienne urinaire : il y a une nette augmentation du taux horaire, mais cette augmentation est de courte durée. Elle est suivie d'une baisse secondaire de ce taux.

Ces faits peuvent être ainsi interprétés :

1° Dans les syndromes liés à une augmentation de K_i , il y a ou non augmentation de Mg_i , le magnésium paraissant suivre les destinées du potassium, restant dans la cellule même lorsqu'il y a trop de potassium (délirium tremens par exemple), ou quittant la cellule pour éviter une surcharge ionique.

En fait, chez nos épileptiques, le magnésium sanguin est toujours supérieur à 20-22 mg. La décharge épileptique accentue la fuite de Mg^{++} .

2° Comme il y a beaucoup de sodium, le magnésium protège la cellule contre l'entrée de Na^+ ; mais lors de la crise, en admettant le mécanisme de dépolarisation, il y a ouverture de la « porte membranaire », à la fois calcique et magnésienne. Secondairement, à la fois pour remplacer K^+ perdu et protéger la cellule contre Na^+ (puisqu'il y a baisse secondaire de l'élimination de ce cation), il y a rétention magnésienne.

Nous savons d'ailleurs que si l'excès de Mg^{++} provoque des tremblements continuels, l'insuffisance de Mg^{++} entraîne des convulsions d'allure épileptique ou tétanique (car accélération des échanges et entrée de Na^+ dans la cellule). A cet effet, voici une observation démonstrative.

OBSERVATION : LET... Julien, vingt et un ans.

C'est un malade qui nous est hospitalisé le 28 juin 1955 pour une fatigabilité inexplicable accompagnée de troubles caractériels ; une crise excito-motrice, sans perte de conscience, récente.

Aucun antécédent héréditaire ou collatéral. N'a pas présenté de convulsions ni de crises névropathiques dans l'enfance. Avoue un éthylisme léger depuis quelque temps. Marié depuis deux ans. Mauvaise entente.

A l'entrée : poids 54 kg pour 1,65 m. Aurait, selon ses dires, maigri de 8 kg en huit mois (?). Fatigue croissante depuis quelques semaines, accompagnée de tremulations musculaires. Crises tachycardiques avec angoisse, précordialgies. Anxiété diffuse avec réactions impulsives. Irritabilité croissante depuis quelques semaines. Disputes et coups avec sa femme et ses voisins.

Insomnie. Soif intense.

Des tests psychologiques confirment les facteurs névrotiques importants avec une agressivité de type épileptoïde.

Electroencéphalogramme :

Exagération de l'amplitude de fond prenant un aspect un peu aigu sous la stimulation lumineuse intermittente. Pas de signes nets d'épilepsie. Pas d'images évoquant un syndrome spasmodique.

Examen neurologique :

Sans aucune anomalie. Tout au plus, un signe de Chvostek retrouvé d'une façon inconstante. Pas de signe de Trousseau.

On hésite devant une tétanie latente (en raison d'une épreuve d'hyperpnée mal supportée) et une comitialité, cette dernière devant être discutée en raison du caractère impulsif des réactions caractérielles de ce sujet malgré des E.E.G. normaux.

Examen général :

Hépatomégalie avec foie débordant de trois doigts les fausses côtes, sans circulation collatérale, sans splénomégalie. Tests biologiques hépatiques normaux (cirrhose hypertrophique éthylique au début?).

Bilans biologiques : ceux-ci ont été suivis pendant plusieurs jours.

Sang : urée = 0,28 g₁₀₀; glycémie = 1 g₁₀₀.

	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
6-7-55	—	—	5 mEq	0,75 mEq
8-7-55	4 mEq	139 mEq	4,9 mEq	0,88 mEq
15-7-55	—	—	4,75 mEq	1,2 mEq
18-7-55	3,9 mEq	143 mEq	4,2 mEq	1,53 mEq
21-7-55	4,1 mEq	154 mEq	4 mEq	1,6 mEq
24-7-55	—	—	4 mEq	1,7 mEq
27-7-55	—	—	4 mEq	1,9 mEq

Urines : dosage sur le volume recueilli en vingt-quatre heures.

	<i>Cr²</i>	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
8-7-55	1.400 cm ³	56 mEq	112 mEq	13,6 mEq	8,3 mEq
13-7-55	700 (?)	14 mEq	78,5 mEq	7,2 mEq	8,6 mEq
14-7-55	1.400 cm ³	27,3 mEq	128 mEq	12,3 mEq	15,75 mEq
15-7-55	1.400 cm ³	36,4 mEq	190 mEq	15 mEq	19,70 mEq
16-7-55	1.600 cm ³	38,4 mEq	268 mEq	11 mEq	10 mEq
17-7-55	1.350 cm ³	—	—	11,2 mEq	10 mEq
18-7-55	1.000 cm ³	38 mEq	210 mEq	10,2 mEq	9,16 mEq
19-7-55	700 cm ³	35 mEq	91 mEq	7,5 mEq	9 mEq
20-7-55	1.000 cm ³	27 mEq	139 mEq	11,9 mEq	12 mEq
21-7-55	1.000 cm ³	36 mEq	195 mEq	9 mEq	12 mEq
22-7-55	1.000 cm ³	56 mEq	201 mEq	12,8 mEq	13 mEq
23-7-55	1.900 cm ³	37 mEq	195 mEq	11,5 mEq	13,8 mEq
24-7-55	2.000 cm ³	40 mEq	257 mEq	18 mEq	13 mEq
27-7-55		38 mEq	190 mEq	12 mEq	13,2 mEq

Courbes d'excitabilité neuro-musculaire (3) :

Le 26 juin 1955 :

— *Muscle* : hypoexcitabilité dans les temps longs et courts ; aspect en crochet vers le bas des temps moyens.

— *Nerf* : hypoexcitabilité des temps courts.

Le 14 juillet 1955, puis le 27 juillet 1955 : normalisation progressive des courbes.

Le malade sort le 5 septembre 1955 dans un état très satisfaisant : reprise du sommeil, disparition de l'état de fatigue ; diminution notable de l'impulsivité, disparition du Chvostek.

Revu du 16 septembre au 13 octobre 1955 : la guérison se maintient.

De toute façon, si l'éthylisme paraît être une des étiologies de ce syndrome, nous remarquons des faits extrêmement importants.

1° CLINIQUEMENT :

On évoquait soit un syndrome de type épileptique, soit un syndrome de type spasmophilique, en dehors du cortège général de troubles caractériels importants de type réactionnel, d'un état d'anxiété existant depuis l'enfance avec éthylisme d'habitude et de compensation.

2° BIOLOGIQUEMENT :

Il y avait une *hypomagnésémie* avec un taux à l'entrée de 9 mg, soit 0,75 mEq, tandis que la *magnésiurie* restait à un taux normal minimum (100 mg), soit 8,3 mEq ; il y avait deux interprétations à fournir :

a) Une augmentation de magnésium cellulaire mais, outre l'anomalie de l'excitabilité au niveau des temps moyens en faveur pour nous d'une baisse de Mg^{++} intra-cellulaire, l'apport de Mg sous la forme de sulfate de magnésie, en augmentant le magnésium sanguin, sans augmentation permanente du magnésium urinaire, a permis la guérison. En effet, l'apport le 13, 14 et 15 juillet de 3 g de SO_4Mg (approximativement 125 mEq de Mg) entraîne une élimination urinaire de 16 et 19 mEq le 14 et le 15. Le même apport le 18, 19 et 20 juillet, n'entraîne qu'une élimination urinaire de 12 mEq, chiffre à peine supérieur à celui noté à l'entrée (8 mEq le 8 juillet 1957).

Il est à remarquer qu'au même titre que l'apport de glucose + potassium provoque l'entrée de K^+ dans la cellule, l'apport glucose + magnésium semble entraîner l'entrée de Mg^{++} dans la cellule.

(3) Recherche faite au niveau du jambier antérieur et S.P.E., et au niveau de l'abducteur du pouce et cubital.

A la fin du traitement, il y aurait donc harmonisation du rapport Mg_i/Mg_e et parallèlement du rapport Mg/Na .

b) Une baisse du magnésium globale qui a justifié le traitement que nous venons de signaler.

La calcémie était normale à 5 mEq, ainsi que la calciurie. La kaliémie était un peu faible (4 mEq), ainsi que la kaliurie (56 mEq), cette dernière baissait encore par la suite puisqu'elle n'a pas dépassé 40 mEq. Mais l'apport de glucose a provoqué l'entrée de K^+ dans la cellule.

La natrémie, normale à l'entrée, a augmenté par la suite jusqu'à une hypernatrémie à 154 mEq pour un ΔC à — 56. Mais la *natriurie* était extrêmement basse (112 mEq). Le traitement par glucose hypertonique a provoqué une fuite sodée considérable. Mais il semble que ce soit surtout l'apport de Mg qui l'ait provoquée.

L'asthénie de ce malade était liée sans doute à une hypomagnésémie, permettant la rentrée de Na^+ dans la cellule, d'où épuisement métabolique cellulaire et finalement un trouble du fonctionnement de la « pompe à sodium ». Le glucose amorçant ce fonctionnement, a permis le rejet d'une quantité considérable de Na^+ de la cellule (jusqu'à 268 mEq). Sur des graphiques, on remarque que cette fuite sodée est maxima après chaque série de trois perfusions glucosées hypertoniques plus SO_4Mg . Par la suite, l'équilibre métabolique et électrolytique s'est stabilisé et la guérison de l'asthénie, de l'insomnie et de la soif a été stable, tandis que l'anxiété de fond et les troubles caractériels se sont atténués.

C'est bien une constatation pour le moins spectaculaire et, nous l'avouons, inespérée.

3° ELECTRIQUEMENT :

Les anomalies les plus frappantes portaient sur la courbe des temps moyens. Il y avait un télescopage entre temps courts et temps longs. Sans qu'il soit possible à l'heure actuelle d'apporter des éléments statistiques, nous pensons qu'une telle courbe est liée vraisemblablement à des troubles de la concentration de Mg_i et des variations du rapport Mg_i/Mg_e . Il semble y avoir une fuite de Mg^{++} de la cellule, l'apport de Mg^{++} rétablissant l'équilibre.

Il y a cependant quelques anomalies au niveau des temps courts avec hyperexcitabilité et crochet : on retrouve ce type de courbe dans certaines tétanies aiguës. Elles s'améliorent par l'apport de calcium. Cependant il n'y avait pas d'anomalies biologiques de Ca^{++} dans le sang et les urines et l'apport de Mg^{++} et de glucose a régularisé ce segment de courbe.

Nous avons revu ce malade du 16 septembre au 13 octobre 1955 : son état général était satisfaisant ; les courbes étaient normales. Les bilans biologiques ne montraient plus d'anomalies.

Sang :

	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
28-9-55	4,5 mEq	142 mEq	5 mEq	1,8 mEq
3-10-55	4,7 mEq	139 mEq	4 mEq	1,9 mEq

Urines :

	<i>Cr^a</i>	<i>K</i>	<i>Na</i>	<i>Ca</i>	<i>Mg</i>
28-9-55	2.000	68 mEq	180 mEq	10 mEq	11 mEq
3-10-55	1.200	75 mEq	165 mEq	12 mEq	10 mEq

Reste cependant l'état caractériel antérieur ; même s'il y a eu une atténuation importante des réactions impulsives (encore qu'il y ait eu deux manifestations pendant sa convalescence entre le 5 août et le 19 octobre, sous l'influence probable d'excès éthyliques), l'avenir restait réservé, l'abord psychothérapique restant difficile et les difficultés sociales importantes. De fait, plusieurs mois plus tard, le malade mourait en province d'un accès étiqueté « délirium tremens ». S'agissait-il d'un trouble métabolique avec influence majeure sur le magnésium, lié à l'éthylisme ? Quoi qu'il en soit, ce malade illustre le problème des manifestations convulsives et tétaniques décrites par divers auteurs (KRUST, ORENT et MAC CALLUM, 1932 ; FLECK, MILLER, 1944 ; HIRSCHFELDER, 1934 ; SREENSERS et TUFTS, 1948).

B. — LE ROLE DES MÉDIATEURS CHIMIQUES

Il serait en effet anormal de ne pas envisager leur rôle puisqu'ils sont de véritables « amplificateurs de courant », augmentant les variations dynamiques des cations. Malheureusement il n'a pas été possible, chez nos malades, d'aborder ce problème. Aussi n'apporterons-nous que des faits déjà publiés.

1) L'ACETYLCHOLINE (Ach.)

La plus forte concentration d'Ach. réside dans le cortex et les noyaux gris sous-corticaux ; or, ces zones sont reconnues comme étant le point de départ de l'activité critique.

BRENNER et MERRITT (1942), puis FORSTER (1945), étudiant l'action de l'Ach. sur le cortex moteur, montrent l'action convulsivante et l'extériorisation E.E.G. d'une activité épileptique. Ils sont ainsi conduits à l'hypothèse, qu'une anomalie dans le métabolisme de l'Ach. pourrait être le *primum movens* des crises.

D'autre part, FREEDMAN, BALES, WILLIS, HIMWICH, puis ELLIOT montrent que l'injection intra-carotidienne de D.F.P. (di-iso-propyl-fluoro-phosphate) et de T.E.P.P. (tétra-éthyl-pyro-phosphate), tous deux anticholinestérasiques, produisent une augmentation de l'Ach. libre, à laquelle sont associés convulsions, coma et mort.

TOWER et ELLIOT, en 1952, découvrent une activité cholinestérasique beaucoup plus élevée dans le foyer cortical épileptogène que dans le cerveau normal. *In vitro*, ils montrent sur des coupes de tissu épileptique deux types d'anomalie :

1° une augmentation du taux de cholinestérase ;

2° une incapacité à former de l'Ach. liée quand les coupes sont incubées dans une solution contenant : Ringer, glucose et ésérine.

Ils suggèrent alors que l'augmentation de la cholinestérase serait une réponse adaptative de l'organisme à une tendance accrue à relâcher l'Ach., celle-ci ne pouvant rester liée.

Malheureusement, une série de recherches sur le pouvoir cholinestérasique du sérum des épileptiques ne nous a pas apporté des faits probants (moyenne des résultats : 4,06 ml de NaOH à N/100).

TOWER et MAC EACHERN trouvent une quantité appréciable d'Ach. libre dans le L.C.R. des épileptiques à crises fréquentes, alors qu'on ne peut la détecter chez des malades présentant d'autres affections neurologiques.

De même, le L.C.R. collecté à la surface du cortex durant des crises expérimentales contient de l'Ach. à dose élevée.

RICHTER et CROSSLAND, étudiant les modifications du taux d'Ach. dans le cerveau des rats soumis à l'électro-choc, font les constatations suivantes :

- diminution de 50 % dans les 3 secondes suivant la stimulation ;
- entre le choc et la crise le taux redevient normal ;
- pendant la crise, il chute de façon importante, pour revenir progressivement à un taux normal. L'Ach. paraît ainsi varier en raison inverse du niveau de l'activité fonctionnelle.

BORNSTEIN, étudiant le L.C.R. après un ébranlement du cerveau, constate la présence de petites quantités d'Ach. pendant quelques jours, ce qui permettrait de rendre compte de l'activité électrique anormale observée après un choc sur le crâne.

Ainsi, sous l'influence d'une cause focale ou générale stimulant le cerveau, il y aurait une *libération d'Ach. en quantité telle que la cholinestérase ne puisse l'inactiver entièrement*. Il semble probable que la partie restante, non détruite, favoriserait une fuite brutale de Ki entraînant la crise. Cette dernière s'arrêterait lorsque le stock d'Ach. serait épuisé.

Nous placerons ici les désordres convulsifs créés par la méthionine sulfoxime sur des animaux. Des coupes de cerveau traitées par cet agent chimique sont incapables de constituer un stock d'Ach. liée. Or. NEWEL et coll. constatent une augmentation de K^+ et du Mg^{++} sérique, sans aucune modification du métabolisme oxydatif.

C'est REINER, MISANI et WEISS qui ont montré que l'effet toxique pouvait être inhibé par l'administration de doses importantes de *méthionine* ou de glutamine. Or ces deux corps agissent dans les processus de transméthylation particulièrement importants lors de la synthèse de l'Ach. (4).

2) L'ADRENALINE

BENEDEK (1918) puis RIZZATI (1927) (cités par PAGNIEZ), ont vu apparaître, par injection intraveineuse d'Adrénaline, des crises d'épilepsie.

Son rôle a cependant été beaucoup moins étudié. Elle agirait au moment d'un *stress*. Lors d'un tel phénomène, il y a brusque libération d'adrénaline, avec dépolarisation cellulaire brutale (fuite de Ki) et polypnée secondaire pouvant entraîner une alcalose gazeuse. Un double mécanisme peut donc intervenir.

Plus direct sans doute est le rôle de la *chlorpromazine* dont on connaît l'action adrénolytique. Si l'on tient compte des faits précédents, on doit admettre un rôle *inhibiteur* sur l'épilepsie. Il est réel dans un certain nombre de cas, d'une façon à la fois directe et indirecte : *directe* parce que, finalement, la drogue freine les échanges ioniques, *indirecte* parce qu'elle agit sur les réponses aux stimuli extérieurs, en allongeant le temps de latence de ces réponses, et maintient l'activité mésodiencephalique, le S.R.A.A. entr'autres, à un rythme de polarisation-dépolarisation moyen, ne permettant pas de décharges neuroniques généralisées excessives.

(4) Remarquons cependant la complexité du problème quand on constate l'existence possible de myasthénie avec crises comitiales (PASSOUANT et RADERMECKER. *Congrès des Aliénistes et Neurologistes de Langue Française*, 1954 : — J. ROGER et G. DAR COURT, *Marseille Médical*, 95^e année, 1958, n° 4, p. 333).

Mais alors, comment comprendre, d'une part le rôle de l'hibernation dans les cas extrêmes de mal épileptique et admettre d'autre part, l'apparition de crises épileptiques sous et après traitement à la chlorpromazine ? Nous soulevons l'hypothèse suivante que nous croyons plausible, si l'on connaît l'influence ionique de cette drogue.

Dans l'état de mal épileptique sévère, il s'agit d'un syndrome de dépolarisation grave (et nous verrons plus loin ce que l'on entend par ce terme, lorsque nous parlerons des états de mal épileptique) lié à un catabolisme exagéré et néfaste. La chlorpromazine permettant le freinage de cette activité, et agissant directement au niveau cellulaire en augmentant la charge en potassium, provoque une repolarisation que réalise d'ailleurs plus rapidement encore le bémégride.

Par contre, si l'on retient l'action repolarisante de la chlorpromazine, c'est-à-dire une augmentation parallèle de K^+ et Na^+ , on peut arriver, chez un sujet, fragilisé sans doute, à une crise épileptique. Elle peut survenir à deux moments :

a) Dans les tous premiers jours du traitement lorsqu'il y a accroissement progressif de K_i , avant que l'état de repolarisation soit stable. Le fait est rare car outre la rentrée de K^+ , il y a baisse de l'élimination de Ca^{++} d'où vraisemblablement, augmentation de la polarisation membranaire qui sera à l'origine du freinage métabolique.

b) Au moment du sevrage de la drogue, surtout si le sevrage est brutal. SCHOTT et COURJON ont insisté sur ces faits (1957). En effet, la cellule ayant une charge importante en K^+ i voit, par l'arrêt de la drogue dont nous rappelons l'action adrénolytique, la possibilité d'un effort métabolique, accéléré par la reprise de contact avec les stimuli extérieurs. La crise est possible parce qu'il y a beaucoup de K^+ et une quantité suffisante de Na^+ , donc possibilité d'une accélération brutale des échanges.

3) LA SÉROTONINE

Les données relatives au métabolisme de la sérotonine chez les épileptiques sont pratiquement inexistantes à l'heure actuelle. Les travaux sur des coupes de tissu épileptique *in vitro*, les dosages de 5 H.T. ou de H.I.A.A. dans les urines n'ont pas encore été pratiqués.

PLATANA et GATTUSO montrent que l'injection intra-veineuse de 6,45 mg de sérotonine à 10 épileptiques ne modifie pas le tracé E.E.G.

CANALI et GRISONI ont également pratiqué cette étude sur 21 E.E.G. d'épileptiques; l'injection lente, intra-veineuse de 5 mg de sérotonine dans 10 cm³ de soluté salin entraîne des modifications électro-encéphalographiques. Mais le fait que la 5 H.T. ne traverse

pas la barrière hématoméningée chez l'homme, et que d'autre part, elle crée des modifications circulatoires peut prêter à confusion pour l'interprétation des résultats.

POLONI soumettant des cobayes aux électro-chocs trouve une augmentation de l'activité de la 5 H.T. dans le cortex et les zones sous-corticales, accompagnée d'une augmentation nette de l'activité cholinergique.

Dans d'autres expériences, il a été montré que la 5 H.T. augmente chaque fois que le taux d'Ach. augmente, tandis que dans le cas d'une augmentation primitive de 5 H.T. c'est une diminution du taux d'Ach. qui est observée.

Le L.C.R. des épileptiques est identique avant et après crise comitiale alors que celui de patients sous électro-choc montre une augmentation, par comparaison avec le L.C.R. avant électro-choc. Il est à remarquer cependant qu'entre crise épileptique spontanée et crise provoquée, il existe des différences notables ne permettant pas une telle extrapolation.

Plus intéressants sont les faits relatifs à l'activité épileptogène de la *réserpine* et de l'*iproniazide* ou des substances analogues (isoniazide, etc). Car nous pouvons ainsi connaître l'action de la sérotonine d'une façon indirecte.

Rappelons en effet qu'à partir d'un équilibre normal

$$\begin{array}{ccc} \text{Si} & \text{Ki} & \text{(sérotonine liée)} \\ \hline \text{Se} & \text{Ke} & \text{(sérotonine libre)} \end{array}$$

la *réserpine* en libérant la sérotonine liée ou l'*iproniazide* en évitant la destruction de la sérotonine libre, accélèrent les échanges ioniques, augmentent l'activité métabolique, donc l'excitabilité. Il est alors facile d'admettre que, chez un sujet fragilisé, ces substances puissent créer de véritables crises épileptiques, liées à une augmentation du rapport K/Na. Rappelons aussi que, pour la *réserpine* du moins, une fuite calcique associée favorise cette accélération des échanges. Nous avons ainsi toutes les conditions requises pour avoir une comitialité.

Or, PASSOUANT, MINVIELLE et CADILHAC montrent que l'injection intra-veineuse de *réserpine* facilite les crises épileptiques ou en augmente le nombre chez les comitiaux ; à la dose de 2,5 mg, la *réserpine* provoque l'apparition de myoclonies et l'activation d'épilepsies sous-corticales et temporelles et crée une facilitation d'entraînement

NB : Par contre, nous ignorons tout du mode d'action de la *cyclosérine* qui est capable de provoquer des crises épileptiques. Le seul fait noté est l'augmentation de l'excitabilité nerveuse (augmentation de Ki).

cortical par la S.L.I. Tout ceci laisserait supposer qu'il y a l'état normal, chez l'épileptique (et peut-être plus spécialement dans les épilepsies temporales, puisque c'est à ce niveau surtout qu'a lieu la synthèse de la sérotonine — COSTA), une tendance nette à des modifications de sérotonine cérébrale.

C. — LES MODIFICATIONS MÉTABOLIQUES

Si nous avons, pour la simplification de l'exposé, étudié d'abord les échanges ioniques au cours de la crise épileptique, nous ne pouvons négliger l'activité métabolique de la cellule épileptique puisque, en fait, à partir des constatations biologiques que nous avons faites, nous sommes arrivés à la conclusion suivante : il existe une hyperactivité métabolique conduisant à un excès d'ions K^+ intra-cellulaires que cherchent à compenser les ions Na^+ pour obtenir un rapport normal K/Na :

Tous les facteurs entraînant une hyperactivité métabolique neuro-nique peuvent être ainsi à l'origine de crises comitiales.

Ces facteurs sont nombreux. Nous les séparerons schématiquement en quatre groupes :

I — *Facteurs métaboliques cellulaires :*

- A) équilibre acide-base.
- B) métabolisme oxydatif.
- C) métabolisme plastique (protides - lipides).
- D) étude clinique.

II — *Facteurs endocriniens* dont l'action sera d'ailleurs à la fois métabolique et ionique.

III — *La circulation cérébrale.*

IV — *Facteurs psychiques*, puisque l'état psychique modifie indiscutablement l'activité métabolique.

I. — LES FACTEURS MÉTABOLIQUES CELLULAIRES

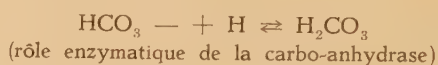
A) L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Il serait d'ailleurs préférable, comme le dit LABORIT, de parler d'équilibre entre anions (—) et cations (+). Rappelons que le pH d'un milieu biologique exprime la concentration en ions H^+ , prove-

nant en définitive du métabolisme cellulaire qui aboutit à une libération d'ions H^+ et d'électrons.

Des systèmes tampons (anions —) interviendront pour fixer et éliminer H^+ .

Le principal est l'ion bicarbonate puisque :



De cette régulation principale va dépendre le pH. Comme intervient H_2CO_3 , on conçoit l'importance de deux systèmes :

- la ventilation pulmonaire qui, éliminant CO_2 , contrôle CO_3H_2 du sang circulant ;
- l'élimination rénale qui entraîne vers l'extérieur les ions H^+ par l'intermédiaire des phosphates ($PO_4H_2Na \rightarrow PO_4Na_2H$) et de l'ammoniaque (NH_4Cl).

Nous savons que l'acidose provoque, au lieu d'une libération directe d'ions H^+ , une libération de corps cétoniques ou d'acide lactique, déplaçant les ions bicarbonates (excrétés sous forme de $CO_2 + H_2O$) et augmentant la concentration des ions H^+ (LABORIT) des liquides de l'organisme.

S'il y a une insuffisance d'élimination de CO_2 par les poumons, il y a également acidose (acidose ventilatoire ou gazeuse).

De toutes façons, l'acidose conduit à la dépolarisation, c'est-à-dire à la fuite de potassium cellulaire.

Inversement, l'alcalose, élevant le pH et la concentration des ions bicarbonates extra-cellulaires, modifie le rapport H_i/H_e en faveur de H_i et, de ce fait, provoque une surpolarisation avec rentrée de K_e vers K_i .

Il s'agit, soit d'alcalose métabolique (excrétion exagérée d'anions, administration trop grande de bicarbonate), soit d'alcalose respiratoire, beaucoup plus rare.

Quoi qu'il en soit, acidose comme alcalose peuvent conduire à un syndrome épileptique :

— *En acidose*, il y a d'abord une hyperactivité métabolique conduisant à une rapidité accrue des échanges ioniques d'où possibilité de dépolarisation plus ou moins brutale. Le fait est cependant rare, car l'épuisement métabolique est très rapide, conduisant à une dépolarisation plus progressive que brutale, sauf dans l'état de mal épileptique que nous verrons plus loin.

— *En alcalose*, il y a augmentation de la charge ionique cellulaire en K^+ jusqu'au moment où, en fonction de Na^+ , il y a décharge brutale.

I. — Le type même de ce mécanisme est réalisé par l'épreuve d'hyperpnée qui augmente K_i et, en même temps, diminue l'ionisation du calcium, d'où décharge épileptique par augmentation de K/Na .

Rappelons que le rôle de l'équilibre gazeux (CO_2 - O_2) est apprécié diversement suivant les auteurs.

Nous connaissons les effets toxiques de l'oxygène sur le système nerveux, aussi bien en surpression (LABORIT) qu'en sous pression, puisque tous les deux sont capables de provoquer des crises convulsives.

Mais le mécanisme intime du déclenchement des crises n'est pas encore élucidé, bien que le rôle de la sérotonine paraisse capital (LABORIT et coll.).

Les travaux de F. DICKENS et ceux récents de LABORIT, COIRAULT et coll., résumant les effets toxiques de l'oxygène à haute pression, aboutissent à la notion d'une inhibition enzymatique et plus particulièrement des enzymes à groupement SH.

Ainsi, à côté de l'hyperpnée qui est capable de créer des crises convulsives, l'anoxie peut, elle aussi, être à l'origine de l'épilepsie encore qu'il s'agisse, en clinique, d'anoxie partielle.

Les travaux de PENFIELD et coll. démontrent d'ailleurs la possibilité d'une diminution du contrôle circulatoire local aux abords du foyer épileptogène. Cette anomalie circulatoire pourrait provoquer des modifications chroniques et aiguës dans l'environnement chimique du neurone, telles que des variations des concentrations locales de O_2 , du glucose, du CO_2 et du pH. Mais ceci n'est valable que lors d'une lésion cérébrale, et non dans une épilepsie idiopathique.

Les effets de l'anoxie ont été recherchés par de nombreux auteurs dont GURDJIAN et coll. qui ont remarqué une augmentation de l'acide lactique et de NH_4 , une décomposition, partielle de l'adénosine triphosphate, et totale de la phosphocréatine.

L'incubation, *in vitro*, de coupes de cerveau normal dans un milieu en anoxie partielle, révèle une diminution à produire de l'Ach. liée (ELLIOTT).

GIBBS (cité par CHAVANY et Bernard WEIL) a trouvé un excès de CO_2 dans le sang d'épileptiques atteints de grand mal et un manque de CO_2 dans ceux atteints de petit mal.

Divers auteurs ont noté une tendance à la baisse de la pression partielle d' O_2 dans le sang des épileptiques, ce qui sous entend une diminution d'Ach. liée, donc création d'un état favorable aux crises.

Citons aussi l'étude faite par H. et Y. GASTAUT sur les convulsions anoxiques présentées par les enfants et relevant de deux causes :

soit anoxie ischémique (syncope infantile), soit anoxie asphyxique lors du spasme du sanglot.

II. — Ces facteurs d'anoxie peuvent être discutés lorsque l'on aborde le problème de l'épilepsie des cardiaques (5).

En fait, il nous paraît souhaitable de séparer les faits en fonction de mécanismes biopathologiques différents :

1° Il y a l'épilepsie liée à une atteinte locale par thrombose ou embolie, créant un état d'anoxie localisée plus ou moins définitive.

2° Il y a l'anoxie proprement dite, rare en dehors des cardiopathies cyanogènes dont l'élément épileptique est contingent.

3° Il y a, plus fréquemment, les accidents paroxystiques de la maladie de STOKES-ADAMS, dont les manifestations sont peut-être plus syncopales que convulsives malgré les contractures toniques, et chez lesquelles, le facteur anoxique est considérable (arrêt ventriculaire jusqu'à quatre minutes). Il s'agit, en général, de dissociation auriculo-ventriculaire, parfois de fibrillation auriculaire paroxystique. De toutes façons, c'est la pause ventriculaire qui est à l'origine de ces manifestations.

4° Enfin, il y a un facteur ionique rejoignant les faits que nous avons signalés : en effet, l'insuffisance cardiaque entraîne une rétention sodée. Si l'activité métabolique reste stable, il y aura augmentation de K^+ , d'où accroissement de K/Na . Comme la rétention sodée favorise la fuite de Ca^{++} , une brutale dépolarisation peut apparaître, soit par simple décharge, si le métabolisme reste satisfaisant, soit par dépolarisation avec entrée croissante de Na^+ dans la cellule, la crise n'étant alors qu'un brutal sursaut métabolique rejetant Na en excès (voir état de mal épileptique).

III. — Plus exceptionnellement, c'est l'*apport excessif de bicarbonate*. Telle l'observation d'une malade :

Mme MAS..., quarante-cinq ans.

Elle nous est adressée un jour pour une crise comitiale brutale (février 1957) avec anomalies électroencéphalographiques diffuses. On craignait un processus expansif intra-crânien. Cependant, le tracé ne présente plus d'anomalies le lendemain. Malgré l'absence d'examens biologiques, on conclut à une alcalose par excès d'apport en bicarbonate, cette malade buvant depuis son retour d'une cure à Vichy (au cours de l'été 1956), trois à quatre bouteilles d'eau de Vichy (bicarbonatée sodique) par jour. La suppression de cet apport a suffi à supprimer toute récurrence, ceci depuis quinze mois.

(5) Travail de C. PERNOT, 1957.

Ces faits rejoignent ceux constatés empiriquement par des médecins de Vichy qui remarquent, en milieu de cure thermale, des manifestations diverses (syncopes, agitation, « crises »), étiquetées trop facilement « crise thermale ».

Or, avec FARAND, nous avons constaté que la cure de Vichy provoque parfois une augmentation du rapport K/Na.

IV. — L'équilibre acide-base a donc un rôle capital étudié depuis longtemps dans l'épilepsie. Tous les auteurs signalent d'ailleurs une tendance à l'alcalose précritique (augmentation du pH et de la réserve alcaline).

Les travaux de JASPER et ERICKSON sur les modifications locales de pH, au moyen de micro-électrodes de verre sur le cortex et au cours d'une crise provoquée par injection de métrazol, montrent, peu après le début de l'activité épileptiforme, une brève élévation de pH local suivie d'une chute. Ils pensent que l'augmentation serait due au fait d'un accroissement de la circulation sanguine locale, et aussi que le pH du sang est légèrement plus élevé que celui du tissu cérébral. La chute serait consécutive à une production excessive d'acide lactique et autres métabolites acides, libérés lors de l'activité nerveuse.

POPE et ses coll. ont trouvé, à la surface du cortex d'un singe, dans une région rendue épileptique par application de gel d'hydroxyde d'aluminium, que le pH était ou bien identique, ou bien légèrement plus élevé que dans les régions saines.

V. — *Quoi qu'il en soit, il semble actuellement admis que les phénomènes d'acidose ou d'alcalose n'agissent pas seuls, mais par l'intermédiaire des ions Ca^{++} et K^+ plus particulièrement.*

Indépendamment de la concentration en K_i , BURNELL et SCRIBNER ont montré que l'acidose augmente et l'alcalose diminue la kaliémie, correspondant à ce que nous avons dit, à savoir une fuite de K_i lors d'une acidose, et une rentrée de K_i lors de l'alcalose, en même temps que se produisent des variations de concentration de Ca^{++} ionisé en fonction de l'équilibre acido-basique.

Il peut sembler paradoxal qu'il y ait, simultanément, lors de l'alcalose, une augmentation de K_i et une fuite du Ca^{++} membranaire. Nous pouvons expliquer ce fait en faisant intervenir, par le système auto-régulé cellulaire, le métabolisme oxydatif. Si la membrane devient plus perméable du fait d'une diminution de Ca^{++} ionisé, il s'ensuit une augmentation des oxydations pour retenir K_i^+ et maintenir le potentiel cellulaire, mais ce phénomène compensateur dépasse son but en accroissant la rentrée de K^+ , donnant une hyperpolarisation ralentissant elle-même le métabolisme.

Inversement, l'acidose fixe le calcium membranaire, maintient Ki^+ , ralentit le métabolisme oxydatif ; secondairement, il y a dépolarisation (fuite de Ki) par diminution d'activité de la « pompe à sodium ».

B) LE MÉTABOLISME OXYDATIF

Il est constitué, comme nous l'avons vu, par la dégradation du glucose (ou du glycogène) en deux étapes successives : l'une anaérobie aboutissant à la formation de pyruvate, l'autre aérobie donnant CO_2 et OH_2 . Il est donc particulièrement lié à l'apport en glucose et en oxygène, bien que d'autres facteurs interviennent : hormones (thyroxine, insuline...) diastases, A. glutamique, A. aspartique, arginine.

Durant la crise, ce métabolisme est accru : il y a utilisation intense de phosphates riches en énergie, de glucose et de O_2 pour maintenir l'hyperactivité nerveuse.

STONE et coll. (1946), KLEIN et OLSEN (1947), DAWSON et RICHTER (1950) trouvent, lors des convulsions, une augmentation de la consommation de O_2 du cerveau, une augmentation de production de l'acide lactique (sans augmentation d'acide pyruvique), de phosphates inorganiques, d'A.D.P. de NH_3 en même temps que les taux de glycogène, glucose, phosphocréatine, A.T.P. et Ach. s'effondrent.

L'augmentation de consommation de O_2 a été démontrée par SCHMIDT et coll. (1945) en mesurant les différences de concentration du sang veineux et artériel en CO_2 et O_2 , par DAVIS et coll. (1948) (mesure des concentrations en O_2 à la surface du cerveau). Ils concluent à un accroissement des oxydations cérébrales durant les crises induites par cardiazol, coramine et picrotoxine, faits retrouvés par GAITONGE, et RICHTER, PALLADINE et VERTAIMER.

Par contre, si l'on arrête l'apport de O_2 , les potentiels créés par l'application de convulsivants sur le cerveau disparaissent (GELLHORN et HEYMANS). Il en est de même de l'apnée qui provoque un arrêt de l'activité électrique corticale (JASPER et ERICKSON).

Donc, les mécanismes producteurs d'énergie consommant O_2 et glucose ont un métabolisme accru et *la demande en phosphates riches en énergie tend à dépasser l'approvisionnement, en sorte que la première réserve, la phosphocréatine, est épuisée, puis l'A.T.P. diminue à son tour.*

Devant la diminution de pression en O_2 , il y a accumulation d'acide lactique résultant vraisemblablement des conditions de travail en anaérobie.

Mais *entre les crises*, il s'est révélé qu'il n'y avait pas de différence entre les métabolismes oxydatifs (activité glycolytique et respiratoire) des zones épileptiques et des zones saines (ELLIOTT et PEN-

FIELD, GERSHOFF et coll.). Ce fait nous semble assez normal étant donné que la cellule épileptique vit constamment dans un certain état de surpolarisation.

C) METABOLISME PLASTIQUE PROTIDO-LIPIDIQUE

Nous n'avons que très peu de résultats relatifs à ce métabolisme chez l'épileptique. Il sert, d'une part, à édifier la structure cellulaire et à fournir une partie de l'énergie lorsqu'il existe une déficience dans l'utilisation du glucose. Nous connaissons, d'autre part, son rôle dans la néoglycogénèse.

Il aboutit à la production d'ions H^+ , de NH_4^+ et d'acide pyruvique, véritable plaque tournante des trois métabolismes : glucidique, lipidique, protidique.

Nous savons que NH_3 , ainsi que les sels d'ammonium, sont capables de créer des convulsions, mais il n'est pas certain qu'il y ait une augmentation d'ammoniaque dans le L.C.R. des épileptiques (bien que certains auteurs l'aient constatée).

De toutes façons, si RICHTER et DAWSON ont pu mettre en évidence une augmentation de NH_3 chez le rat pendant la période qui s'écoule entre la fin de l'électro-choc et la phase convulsive, et si NH_3 augmente lors de l'anoxie, le déclenchement des crises sous l'influence de l'ammoniaque ne semble pas un phénomène d'ordre général.

Il en est de même des nombreuses mesures pratiquées dans le sang sur les constituants lipidiques et protidiques. Nous ne pouvons pas actuellement tirer de conclusions en rapport avec nos hypothèses.

Par contre, l'étude du système *glutamine - ac. glutamique* nous semble plus intéressante, d'autant que l'acide glutamique ou ses sels ont été utilisés dans le traitement du petit mal.

TOWER a montré sur des coupes de cerveau épileptique que le taux d'acide glutamique était inférieur de 50 % environ par rapport à des coupes de cerveau normal. Or, nous avons vu l'importance d'un tel acide aminé dans le métabolisme cérébral. En effet, il prend part aux réactions de transamination, il intervient dans le cycle de KREBS (prenant la place des acides α -cétoglutarique et oxalacétique), il réactive la choline-acétylase (NACHMANSOHN et MACHADO) et la glutamine, restaure la capacité cellulaire à produire de l'Ach. liée. Son rôle dans le maintien de la concentration cellulaire en potassium a été démontré par TERNER, EGGLESTON et KREBS.

Des expériences, sur des coupes de cerveau, utilisant comme substrat l'acide glutamique, montrent que l'oxydation de ce dernier, contrairement à l'oxydation du glucose, n'augmente ni la consommation

de O_2 , ni la concentration des phosphates riches en énergie et *diminue l'excitabilité* des coupes de cortex. Ce serait peut-être là une explication de son action anticonvulsivante (WAELSCH).

Nous voyons donc, sans toutefois l'exagérer, le rôle de ce système qui favorise la formation d'Ach. libre, puis liée, retient le potassium intra-cellulaire et ralentit le métabolisme oxydatif.

D) ETUDE CLINIQUE

Ayant vu l'importance des facteurs métaboliques conduisant le plus souvent à l'acidose, il nous faut voir si, en clinique, certains troubles entraînant des variations ioniques dominantes ou des modifications métaboliques majeures sont à l'origine de crises épileptiques.

Pour ce faire, il faut que ces troubles soient liés :

1° A une augmentation du rapport K/Na, avec variations concomitantes de Ca^{++} et Mg^{++} , entraînant à un moment donné une brusque décharge.

2° A une viciation métabolique orientée, en général, vers l'acidose avec deux stades successifs :

- le premier entraînant par l'hypercatabolisme, une accélération des échanges et un accroissement du rapport K/Na ;
- le second, faisant suite au premier, conduisant à un épuisement plus ou moins progressif (possibilités de réactions brutales) avec entrée de Na^+ dans la cellule et inversion du rapport K/Na, vers Na/K.

Nous envisagerons donc les éléments favorisant l'augmentation du rapport K/Na et ceux conduisant à l'acidose.

1) L'AUGMENTATION DU RAPPORT K/Na

Il s'agit, avant tout, des *troubles glycémiques*.

Etant donné les mécanismes, aussi nombreux que complexes, de régulation de la glycémie, le fait que nous trouvions chez l'épileptique des résultats contradictoires ne nous surprend guère.

L'étude critique de PAGNIEZ (1929) nous révèle autant d'auteurs ayant trouvé un abaissement de la glycémie qu'il s'en trouve en faveur d'une augmentation. Cependant, récemment, LAVITOLA aurait découvert une hypoglycémie légère avant l'accès paroxystique.

Un fait nous paraît certain, c'est la tolérance anormale des épileptiques au sucre (K.A.C. ELLIOTT), fait que nous avons retrouvé chez nos malades, la plupart consommant des quantités relativement importantes de glucides.

Deux problèmes, d'inégale importance d'ailleurs, sont à considérer : l'hypoglycémie, génératrice de crises épileptiques et le diabète avec acidose pouvant créer, mais de façon rare, des convulsions, entrant dans le cadre du second paragraphe de ce chapitre.

Nous retiendrons donc ici, exclusivement, l'*hypoglycémie*.

Nombreuses sont les observations citées à ce propos.

En dehors d'une observation personnelle insuffisamment explorée concernant un insulinome malin ayant entraîné la mort dans un état de mal épileptique, nous retiendrons deux observations publiées :

— Celle d'un malade de quarante-cinq ans présentant un hyperinsulinisme, faisant des crises hypoglycémiques de type épileptique et chez qui s'installe un déficit mental progressif.

Les auteurs (MIGLIO et ZAMPORI) pensent que le dysmétabolisme glucidique chronique crée un dysfonctionnement cérébral, se manifestant dans les phases aiguës par des crises épileptiques, et dont l'évolution prolongée entraîne un déficit mental.

— Aussi intéressante est l'observation de RISER et coll., à propos d'un comitial présentant, d'une part des absences, et d'autre part, des épisodes hypoglycémiques avec, à l'occasion d'effort, production de crises convulsives. Les malaises étaient traités par injection d'adrénaline (libérant vraisemblablement du glycogène) et quatre repas riches en glucides, répartis dans la journée.

Nous avons eu dans le service plusieurs malades ; l'un d'eux, Cla... Pierre, présentait des signes d'hypoglycémie : à l'occasion d'un épisode aigu, il déclenche une crise comitiale. Sa glycémie était basse (0,70 g/l) et ses épreuves d'hyperglycémie provoquée très perturbées. Il présentait une forte hyperexcitabilité nerveuse au niveau des temps longs.

Ce malade a été traité par une série de 10 injections de S.T.H.

Actuellement, il ne présente plus de phénomènes d'hypoglycémie : son épreuve d'hyperglycémie provoquée est sensiblement normale ; les épisodes comitiaux n'ont pas reparu.

Deux causes sont à considérer dans l'hypoglycémie : soit une carence d'apport, soit un hyperinsulinisme.

— *S'il existe une carence d'apport*, l'organisme pour subsister doit nécessairement faire entrer en jeu le mécanisme de la néoglycogénèse à partir des lipides et des protides. Ce phénomène est sous la dépendance de la thyroïde et surtout des 11-oxystéroïdes (pour les protides) et de l'antéhypophyse (pour les lipides).

Quoi qu'il en soit, ce mécanisme aboutit à une acidocétose, une augmentation de la production d'urée et d'ions H^+ . Il s'ensuit alors

une perturbation de l'équilibre acide-base, de la répartition des anions et de l'eau, combinée à l'action minéralotrope des 11-oxystéroïdes (rétention de Na^+).

— Dans le cas de l'*hyperinsulinisme*, nous comprenons que la dégradation du glucose, l'augmentation de synthèse du glycogène (entrée de K dans la cellule) entraînent un hyperfonctionnement du métabolisme oxydatif, donc une fuite de Na^+ et surtout un accroissement de K^+ (montré par l'hypokaliémie et l'hypokaliurie), faits que nous avons objectivés par l'hyperexcitabilité croissante des courbes d'excitabilité neuro-musculaire.

L'observation caricaturale nous est fournie par l'étude de la *cure de Sakel* (COIRAULT et LABORIT) (6).

L'injection de doses importantes d'insuline fait passer le malade par trois stades :

- 1) une phase de polarisation et de surpolarisation : c'est le pré-coma ;
- 2) une phase de dépolarisation progressive correspondant au coma ;
- 3) enfin, une phase de repolarisation par injection de glucose, correspondant au réveil.

La période qui nous intéresse particulièrement est celle correspondant au pré-coma, puisque c'est à ce moment que se voient surtout les épisodes d'agitation, de confusion et les crises épileptiques.

Dès l'injection d'insuline, nous notons l'accroissement progressif de la polarisation caractérisée du point de vue électrique par une augmentation de l'excitabilité neuro-musculaire au niveau des temps longs, et du point de vue biologique par une baisse de K^+ et une augmentation de Na dans les urines. Il existe donc une charge en K accrue, parallèle à une fuite de Na .

C'est, quelques instants avant le coma, que commence la période de dépolarisation traduite par une diminution progressive de l'excitabilité neuro-musculaire et une augmentation sanguine de K^+ et Na^+ .

C'est à ce stade que peuvent survenir les crises comitiales par *dépolarisation brutale* favorisée par la sécrétion d'adrénaline consécutive à l'action stressante de l'insuline et peut-être (mais les preuves ne sont pas encore formellement établies) par une baisse du Ca^{++} membranaire.

(6) *Congrès International de Psychiatrie*, Zurich, septembre 1957.

2) L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE

Tous les facteurs créant une acidose métabolique peuvent être à l'origine de crises épileptiques. Ces facteurs d'acidose sont nombreux et il ne saurait être question de les analyser tous.

I. — *L'acidose diabétique* : l'association diabète-épilepsie est beaucoup plus rare.

Cependant, M. LABBÉ et G. GUILLAIN (7) ont décrit des crises convulsives au cours de diabètes graves acidotiques.

Signalons l'observation récente de P. CASTAIGNE, R. HOUDART et A. BUGE concernant une épilepsie localisée révélatrice d'une acidose diabétique chez un malade de quarante-huit ans (R.A. : 20 volumes ; glycémie : 3,75 g %).

La rareté de cette association peut s'expliquer puisque la cellule vit au ralenti, par manque de substrat, et l'on observe une fuite chlorurée sodique, hydrique, potassique et calcique (LICHTWITZ et coll.) entraînant un état d'hypoexcitabilité neuro-musculaire chez le diabétique.

Cependant, le fait qu'il y ait une fuite calcique et hyperproduction d'ions H^+ , pourrait parfois entraîner une fuite brutale de K^+ , déclenchant une crise, dernier sursaut métabolique avant l'atonie par dépolariation.

Par des mécanismes un peu différents que nous ne pouvons analyser ici, nous devons signaler les crises épileptiques à la fin du coma insulinaire dont le réveil est difficile. Ici encore, il s'agit de mécanismes d'acidose avec dépolariation et excès de Na^+ intra-cellulaire, brutalement rejeté par à-coups. Nous rejoignons le tableau de l'état de mal épileptique qui correspond, nous le verrons à deux possibilités métaboliques et ioniques (surpolarisation, dépolariation).

II. — *Les acidoses par insuffisance rénale* ne sauraient nous retenir. Elles expliquent aisément les crises convulsives des états azotémiques.

III. — Il en est de même des états de *dénutrition*, de *jeûne*, de *vomissements acétonémiques*, d'*intoxication salicylée*. Tous ces faits nous conduisent aux troubles hépatiques.

IV. — C'est, en effet, *l'insuffisance hépatique* qui semble jouer souvent un rôle fondamental dans le déclenchement des crises épileptiques. Nombre de comitiaux se plaignent de troubles hépato-vésiculaires.

(7) Cités par PAGNIEZ, p. 63.

Nous avons eu un tel malade :

DEL... Paul, prévoyait l'arrivée de ses crises par l'apparition d'un syndrome vésiculaire, au point que l'on crut longtemps à l'exagération, jusqu'au jour où l'on assista à une crise typique. Or, chez ce malade, suivi en consultation pendant plus de deux ans, une étude minutieuse des courbes intensité-durée montra que chaque crise était précédée d'une hyperexcitabilité nerveuse croissante jusqu'au moment de la crise. Celle-ci était suivie d'une hypoexcitabilité. Recommençait alors un cycle, fait d'une augmentation progressive de l'excitabilité.

En temps habituel, l'E.E.G. était normal ; en phase d'hyperexcitabilité, l'E.E.G. était perturbé (anomalies paroxystiques diffuses, bitemporales).

Un traitement diététique et des cholagogues ont supprimé toute crise depuis plus d'un an, sans utilisation de barbituriques.

De même :

Notre malade DEL... Pierre dont les bilans ioniques ont été exposés (crises nocturnes), avait présenté une hépatite ictérique sévère. L'étude des courbes d'excitabilité montrait les mêmes variations que celles notées chez le précédent malade.

Un traitement par barbituriques plus acétazolamide entraîna une amélioration qui ne devint réelle qu'après utilisation d'un traitement hépatotrope.

V. — Nous rejoignons ainsi le problème de *l'épilepsie chez l'alcoolique*. Divers facteurs interviennent :

- d'une part, un rôle certain de la cellule hépatique ;
- d'autre part, un rôle direct de l'alcool sur la cellule nerveuse.

Nous ne pouvons ici développer ces problèmes. Un travail récent de Th. ALAJOUANINE, P. CASTAIGNE et E. FOURNIER (1956) insiste sur les troubles engendrés par l'alcool. Ils conduisent à l'acidose, avec augmentation du catabolisme protidique et lipidique, et production accrue d'eau endogène. Il y a déséquilibre K/Na qui sera à l'origine de crises épileptiques s'il y a beaucoup de Na^+ , d'états confuso-oniriques s'il y a peu de Na^+ (rôle de la cortico-surrénale ?).

Une crise épileptique chez un alcoolique peut d'ailleurs conduire à un état confusionnel soit par fuite brutale de Na^+ , soit par dépolarisation secondaire. Nous verrons ces faits plus loin. Ils ont d'ailleurs été précisés par COIRAULT et LABORIT (8), en insistant sur l'intérêt de l'excitabilité neuro-musculaire (hyperexcitabilité excessive dans l'épilepsie suivie d'inversion neuro-musculaire dans les états confusionnels).

(8) « Le délirium tremens », Paris, Masson, 1956 ; et *Journées d'Agressologie du Val-de-Grâce*, 17-21 mai 1958.

Ce qu'il faut surtout retenir, c'est qu'une crise épileptique chez un alcoolique ne signifie pas obligatoirement foyer épileptogène définitif. Il s'agit, en effet, le plus souvent, d'une « épilepsie métabolique », temporaire si l'apport d'alcool est supprimé.

Nous avons vu ainsi un malade :

LOU... Jean, vingt-sept ans, est, en juin 1956, obligé de quitter son activité professionnelle pour des obligations militaires subites. L'émotion, puis l'anxiété, la difficulté de résoudre tous ses problèmes personnels avec surmenage progressif, sont compensées par un apport de boissons alcoolisées : deux heures après son arrivée au régiment, il présente un état de mal épileptique. L'entourage non médical croit à une simulation. Les médecins évoquent une tumeur ou une encéphalite. En fait, au bout de quelques jours, l'E.E.G. redevient normal. Il le reste six mois plus tard. C'est alors que nous reprenons le problème à partir de l'excitabilité neuro-musculaire, étant dans l'impossibilité de pratiquer des bilans ioniques précis. En temps normal, ce sujet a une hyperexcitabilité neuro-musculaire de fond (sujet hyperactif, entreprenant). La prise d'un repas fortement alcoolisé entraîne une augmentation considérable de l'excitabilité nerveuse et, fait plus explicite, l'E.E.G. révèle des anomalies diffuses évoquant l'épilepsie. Dès le lendemain, un régime alimentaire normal fait disparaître ces anomalies tandis que l'excitabilité revient à son point de départ. Ce malade n'a plus aucune crise depuis juin 1956. En juin 1959 tous les examens restent normaux, le malade suivant seulement un régime sans alcool.

II. — LES FACTEURS ENDOCRINIENS

Connaissant le rôle des hormones sur l'équilibre ionique et sur le métabolisme cellulaire, il serait paradoxal de ne pas trouver dans la littérature des faits permettant d'illustrer ces données.

Il est difficile d'admettre, pour chaque hormone, un rôle personnel, exclusif. L'ensemble endocrinien est un « pool ». Il n'y a pas de déficience isolée et exclusive d'une hormone sans retentissement hormonal global. D'autre part, certaines de ces déficiences sont compensées par des mécanismes de corrélation complexes, si bien que l'épilepsie « endocrinienne » est fort rare.

Rappelons cependant le travail fondamental de WACKENHEIM sur le tracé E.E.G. des endocrinopathies, qui montre l'importance des glandes endocrines sur le métabolisme cérébral.

Nous pouvons séparer les faits d'une façon sans doute arbitraire. Laissant dans l'ombre l'hypophyse dont le rôle n'est réel que grâce aux récepteurs hormonaux périphériques (mises à part les épilepsies liées à une atteinte fonctionnelle ou anatomique directe de l'hypophyse.

qui ne sont qu'autant de cas particuliers), nous analyserons successivement : le rôle de la thyroïde, de la cortico-surrénale, des parathyroïdes, des hormones gonadiques.

1) LA THYROÏDE

Il s'agit essentiellement de syndromes hyperthyroïdiens.

HURTADO, dans sa thèse, a rapporté plusieurs cas de maladie de Basedow coexistant avec une épilepsie ; la guérison de l'hyperthyroïdie ayant fait rétrocéder les crises, il semble logique d'admettre que le dysfonctionnement thyroïdien était à l'origine de la comitialité et cela se conçoit.

En effet, le rôle de la thyroxine sur le fonctionnement cellulaire est bien connu actuellement. Elle active le catabolisme protidique, comme en témoigne l'augmentation de l'azoturie et de la créatinurie. Elle entraîne un accroissement de l'utilisation périphérique des glucides, une néoglycogénèse et une glycogénolyse hépatique. Toutes ces fonctions, associées à une augmentation de la diurèse, concourent à une hyperactivité métabolique avec production accrue d'ions H^+ , ayant pour conséquence des troubles du métabolisme ionique au niveau cellulaire (hyperpolarisation) avec excès de K^+ .

Ayant étudié un certain nombre d'hyperthyroïdiens, nous avons constaté sur les courbes intensité-durée :

- une hyperexcitabilité neuro-musculaire considérable dans la phase compensée du syndrome ;
- une inversion neuro-musculaire avec excitabilité musculaire plus grande que celle du nerf, lorsque la maladie entraîne des phénomènes de décompensation (souvent courts épisodes confusionnels ou confuso-oniriques avec courbes intensité-durée analogues à celles du délirium tremens) ;
- une hypoexcitabilité neuro-musculaire avec inversion nerf-muscle au stade de décompensation exagérée conduisant au syndrome d'épuisement (coma thyroïdien).

Or si l'on veut bien admettre des corrélations bioélectriques, on peut considérer que, sur le plan cellulaire, il y a d'abord excès de K^+ et de Na^+ , puis progressivement, en raison de l'épuisement de la pompe à sodium, entrée de Na^+ dans la cellule, jusqu'au stade ultime de dépolarisation. Si l'épilepsie peut éventuellement survenir, elle sera cependant plus fréquente au cours de la première phase (augmentation du rapport K/Na).

Il est intéressant de souligner l'important travail de WACKENHEIM (1955) sur l'étude électro-encéphalographique des syndromes thyroï-

diens. A partir des recherches d'ensemble de THIÉBAULT (1946), l'auteur signale les travaux de A. RUBIN, L.H. COHEN et H. HOAGLAND qui montrent l'existence d'une relation directe entre les variations du métabolisme de base et la fréquence du rythme alpha.

WACKENHEIM montre, à partir d'une observation concernant une intoxication thérapeutique par la thyroxine (jusqu'à 8 mg par jour), l'augmentation de la fréquence du rythme alpha.

Dans les hyperthyroïdies primitives, il n'existe que des anomalies mineures (rythmes rapides); dans les hyperthyroïdies secondaires hypophyso-hypothalamiques, on voit apparaître des rythmes lents et une sensibilisation plus grande à l'hyperpnée, faits retrouvés justement dans tous les dysfonctionnements hypothalamiques.

Il n'y a cependant pas de lois générales précises concernant les modifications de l'E.E.G., sans doute parce qu'il n'y a pas, à l'heure actuelle, de corrélations biologiques et électro-encéphalographiques permettant d'interpréter un tracé à partir de notions de polarisation et de dépolarisation neuronique, possibilité qui nous est offerte par l'excitabilité neuro-musculaire.

2) LA CORTICO-SURRENALE

Les hormones cortico-surrénales centrent le problème des échanges ioniques et de l'activité métabolique cellulaire.

En effet, si l'on schématise à l'extrême, on peut retenir les trois faits suivants :

1° Les hormones minéralo-corticoïdes règlent les taux ioniques K^+ et Na^+ . L'excès de leur sécrétion entraînant une rétention sodée et une fuite potassique. Leur insuffisance réalisant le mécanisme inverse.

2° Les hormones glycocorticoïdes règlent l'activité métabolique et l'alimentation de la pompe à sodium, donc l'harmonie fonctionnelle de l'activité cellulaire.

3° Les hormones androgéniques favorisant la mise en réserve énergétique.

Deux questions se posent alors :

A) Existe-t-il des états épileptiques ou des tracés E.E.G. de type épileptique chez des malades atteints d'un syndrome cortico-surrénal ?

B) Y a-t-il chez l'épileptique, dont on a vu qu'il présentait une augmentation du rapport K/Na , des modifications de la cortico-stéroïdogénèse ?

A) *A la première question*, nous nous référons à divers travaux récents. Nous séparerons hypo et hyper-corticisme.

1) LES INSUFFISANCES SURRÉNALES :

— *Expérimentalement*, la surrénalectomie bilatérale chez le rat privé de CINA (DAVENPORT) augmente l'excitabilité du cortex ; l'apport de CINA ou de D.O.C.A. diminue cette excitabilité.

Rappelons que nous retrouvons de tels faits en clinique puisqu'il y a, chez l'addisonien, une augmentation de l'excitabilité neuro-musculaire (excès de K^+) suivie d'une diminution, dès l'apport de sel (normalisation du rapport K/Na).

— *Cliniquement* : le syndrome addisonien, avec son déséquilibre K/Na , peut entraîner des modifications de l'activité neuronique. Bien que rares, il existe cependant des syndromes confuso-oniriques au cours de certaines insuffisances surrénales, liés à un tel déséquilibre (excès de K^+ , insuffisance de Na^+) retrouvé dans le délirium tremens (COIRAULT et LABORIT).

Mais il serait anormal de constater des crises épileptiques chez les addisoniens, puisqu'il y a une insuffisance de Na^+ , ce qui réduit considérablement les échanges ioniques et encore plus les décharges paroxystiques.

Or nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'association addison-crisés épileptiques cliniques. Nous disons *cliniques*, parce que les études E.E.G. dans les hypocorticismes parlent d'anomalies ressemblant à celles de l'épilepsie.

Rappelons le travail de C. DREYFUS-BRISAC et R. MISES, en 1952, celui de H. STRAUSS, M. USTON et L. GREENSTEIN, en 1954, et la contribution essentielle de WACKENHEIM (1955) portant sur 59 cas de maladie d'Addison étudiés dans la littérature et sur 4 cas personnels suivis très longuement.

Le malade non traité ne présente généralement pas d'anomalies E.E.G., encore moins de foyers épileptiques, fait qui s'accorde parfaitement avec nos conceptions ioniques de l'épilepsie.

Le traitement endocrinien de la maladie d'Addison est responsable des anomalies électro-encéphalographiques. C'est, en particulier, la D.O.C.A., facteur majeur de rétention sodée, qui est responsable de l'apparition d'ondes lentes qui prennent le type hypersynchrone pendant l'hyperpnée.

« Nous nous demandons si ces rythmes ne sont pas l'expression d'une rétention hydro-chloro-sodique avec léger œdème de la base du cerveau. » (WACKENHEIM.)

S'il n'en est pas de même de l'A.C.T.H. et de la cortisone, c'est que ces hormones n'ont pas une action électrolytique exclusive. Elles interviennent aussi sur l'activité métabolique cellulaire.

M. BLEULER et R. HESS (1957) ont insisté sur les résultats contradictoires obtenus par les chercheurs et mettent l'accent sur l'importance des variations glycémiques obtenues par ces hormones ; faits également discutables si l'on exclut toute action ionique directe ou indirecte. Or, les modifications de l'E.E.G. ne peuvent exister qu'en fonction des modifications ioniques dans un sens ou dans l'autre, et, dans le cas particulier, sont tributaires de la quantité des hormones apportées.

C'est ainsi que la cortisone à petites doses (100 à 150 mg pendant deux à quatre jours) provoque la fuite de K^+ et modifie le rapport K/Na . Chez un malade surpolarisé (excès de K^{+i}), elle provoque une dépolarisation (baisse de K_i et normalisation du rapport). C'est la raison du rôle favorable de la cortisone dans le D.T.

Il en fut ainsi chez un de nos malades épileptiques (Gar... Jean) qui présentait une hyperexcitabilité neuro-musculaire très grande :

— l'apport de 50 mg de cortisone pendant quatre jours provoqua une diminution de l'excitabilité, et fait plus intéressant encore, fit disparaître les anomalies E.E.G.

Ces faits ne sont pas en contradiction avec les constatations de MARTELLI (1956) qui constate une aggravation du tracé E.E.G. de l'épileptique, après perfusion d'A.C.T.H. ou d'hydrocortisone. En effet, par voie veineuse, l'hormone provoque une accélération brutale des échanges ioniques (fuite de K_i en particulier) et peut parfaitement aggraver le tracé E.E.G., fait supprimé si l'hormone est apportée d'une façon moins brutale.

Tout autre est l'action de la cortisone à hautes doses pendant un temps prolongé. En effet, apparaît une réaction métabolique (néoglycogénèse) avec accélération des échanges et augmentation croissante du rapport K/Na .

Ce sont ces faits qui nous ont interdit, chez l'épileptique précédemment signalé, de poursuivre le traitement cortisonique, instruits par l'histoire d'un malade atteint d'un épisode confusionnel. Traité par la cortisone (150 mg) pendant cinq jours, son état s'améliore très rapidement. Malheureusement, à la suite d'une erreur de prescription, il reçoit pendant les cinq jours suivants, 100 mg d'A.C.T.H. Apparaît alors un nouvel état confusionnel identique au précédent (avec hyperexcitabilité nerveuse périphérique croissante). Ces faits expli-

quent, croyons-nous, que WOODBURY, GLASER et coll. aient noté l'apparition de décharges de pointes-ondes chez les épileptiques traités par l'hydrocortisone et la cortisone.

2) LES HYPERCORTICISMES :

Peu de cas sont signalés dans la littérature associant hypercorticisme et crises épileptiques (observation de BLEULER et HESS, 1954).

WACKENHEIM étudie, sur le plan E.E.G., 8 cas de la littérature, plus 6 observations personnelles.

Le tracé de l'hypercorticisme chronique s'oppose au tracé de l'Addison, mais il n'a pas de caractéristiques fondamentales (possibilité de rythmes rapides, inactivation constante de l'hyperpnée). Les rythmes rapides sont liés à l'augmentation des hormones glucido-protidiques (accélération métabolique, augmentation des échanges ioniques). Nous rejoignons, par certains points, les constatations faites lors des traitements prolongés à l'A.C.T.H. ou la cortisone.

B) *A la deuxième question* : y a-t-il chez l'épileptique des modifications de la cortico-stéroïdogenèse ? Nos études personnelles sont trop fragmentaires pour être valables. Les recherches bibliographiques ne nous apportent pas de constatations satisfaisantes.

En effet, si l'on admet une accélération métabolique et une rétention de Na^+ chez l'épileptique, on peut soulever deux hypothèses :

1) Il peut y avoir augmentation de sécrétion des glycocorticoïdes permettant une activité métabolique accrue.

2) Il peut y avoir augmentation des minéralo-corticoïdes et tout particulièrement de l'aldostérone.

Or aucun travail d'ensemble n'a été fait concernant les dosages fractionnés des corticoïdes urinaires chez l'épileptique. Nous n'avons que des faits partiels :

— *Expérimentalement* : PASOLINI, étudiant l'action des hormones cortico-surrénales chez le chien, montre que l'injection d'A.C.T.H. augmente l'excitabilité du cortex cérébral, conduisant cet auteur à penser qu'il existe un dysfonctionnement cortico-surrénalien chez l'épileptique avec déficience des hormones à action minéralotrope (?) et prédominance absolue ou relative des glycocorticoïdes.

ANDREA et URAS, étudiant l'élimination des 17-C.S. urinaires chez le chien prédisposé à l'épilepsie d'Amantea, trouvent une élimination urinaire basse.

— Chez l'homme : LAVITOLA et GIANNETASIO constatent le jour de la crise un taux de 17-C.S. urinaires inférieur à la normale, tandis que STUBBE TEGLEBJAERG pense que les crises nocturnes correspondent à une baisse de la sécrétion surrénalienne.

Remarquons que, dans cette forme clinique d'épilepsie, nous avons justement une élimination brutale de Na^+ , sans élimination parallèle de K^+ , fait volontiers en faveur d'un arrêt de la sécrétion cortico-surrénale, arrêt d'ailleurs physiologique entre minuit et 8 heures du matin. Mais il ne s'agit que d'une interférence endocrinienne alors que le mécanisme de fond de l'épilepsie est bien lié à un excès de Na^+ et à une hyperactivité métabolique.

En conclusion, on ne peut retenir de l'étude des hormones cortico-surrénales aucun fait fondamental pour expliquer le syndrome épileptique.

3) LES PARATHYROIDES

Elles posent un problème redoutable, car les auteurs ne sont pas d'accord sur la valeur à donner au syndrome tétanique.

Comme l'a écrit ALAJOUANINE (1954), « la tétanie, chaque jour rencontrée, reconnue, traitée, n'en reste pas moins une affection mystérieuse à bien des égards... L'incertitude étiologique n'est pas pour simplifier le problème : si l'habitude s'est prise de décrire la tétanie au chapitre de l'insuffisance parathyroïdienne, c'est que ce trouble glandulaire en réalise les manifestations cliniques franches et parfois dramatiques... étiologie dont il est, dans de très nombreux cas — la grande majorité nous semble-t-il des tétanies de l'adulte — impossible d'apporter des preuves irréfutables ».

Nous n'analyserons pas les nombreux travaux concernant cette question. Nous retiendrons surtout ceux de H.P. KLOTZ et l'important travail récent de J. JOYEUX (9).

Retenons le fait couramment rencontré en clinique neuro-psychiatrique :

- est-ce une crise épileptique ?
- est-ce une crise névropathique ?
- est-ce une crise tétanique ?

Nous réunissons volontairement crise névropathique et tétanie, parce que nous pensons qu'il existe des mécanismes biologiques analogues. Nous verrons d'ailleurs plus loin le problème des crises névropathiques.

(9) *Ann. Méd. Psych.*, mars 1958, 116^e année, T. I, p. 473.

Retenons momentanément la confrontation *épilepsie-tétanie*.

Si l'on tient compte du fait que la tétanie est liée à des troubles du métabolisme calcique, si l'on remarque que nous avons insisté beaucoup sur le rôle de Ca^{++} dans l'épilepsie, il nous paraît plausible d'admettre une intrication de ces deux syndromes si l'on veut raisonner à partir de la cellule épileptique.

Rappelons, très rapidement, ce que nous avons dit :

- au stade de repos cellulaire, il y a augmentation du potentiel de membrane, réglé par la charge calcique (et magnésienne) membranaire ;
- au stade d'activité cellulaire, il y a baisse du potentiel membranaire, baisse plus ou moins brutale, suivant l'importance, de la charge calcique jouant le rôle d'un véritable amortisseur des échanges ioniques (FESSARD).

Pour qu'il y ait activité, donc échanges de K^+ et Na^+ , il faut une *perte calcique momentanée*. Si celle-ci est trop grande, les échanges deviennent trop rapides, trop fréquents, trop violents, entraînant une hyperactivité métabolique croissante.

Or nous avons constaté que, lors de la crise épileptique, il y a fuite momentanée de calcium. Le fait est encore plus évident dans un état de mal épileptique (voir une observation plus loin) où la calcémie passe brutalement de 5 à 10 mEq. La « porte calcique » brutalement ouverte paraît à l'origine de la crise épileptique.

Que se passe-t-il dans la tétanie ? Nous apportons nos hypothèses personnelles basées sur ces constatations.

1° Il existe une intrication certaine des symptômes épileptiques et tétaniques au point de parler de tétanie épileptique. Bien plus, certains malades font alternativement des crises tétaniques et des crises épileptiques. Ces constatations sont fréquentes chez les femmes hyperfolliculiniques atteintes d'épilepsie.

Il n'est pas impossible de croire aussi à une influence notable de la ventilation pulmonaire.

Etudiant les courbes d'excitabilité neuro-musculaire avant et après hyperpnée, on s'aperçoit que le premier facteur qui bouge est le segment des temps courts : il y a hypoexcitabilité croissante des temps courts s'accompagnant ou non d'une hyperexcitabilité des temps longs. Quelle est l'explication plausible de ces variations ?

a) L'hyperpnée provoque une diminution de l'ionisation de Ca^{++} , d'où baisse du potentiel de repos membranaire et accélération des échanges ioniques, et une alcalose provoquant une augmentation de la charge en K^+ intra-cellulaire.

b) Suivant l'importance de l'hyperpnée, il y aura donc hypoexcitabilité plus ou moins grande au niveau des temps courts (représentant Ca^{++}) et selon l'accélération métabolique plus ou moins énergique, augmentation nette ou mineure de la charge ionique ($\text{K} - \text{Mg}$).

c) Selon la quantité plus ou moins grande de Na^+ extra-cellulaire, il y aura deux possibilités :

- soit des décharges brutales type épilepsie, s'il y a beaucoup de Na^+ ;
- soit des mécanismes d'accélération des échanges, sans augmentation franche des gradients ioniques, entraînant l'aspect tétanique de la crise.

Il ne s'agit malheureusement que d'hypothèses, car une crise tétanique ayant une durée extrêmement courte, ne permet pas des recherches biologiques faciles, si bien que l'on en est réduit à une explication pathogénique à partir de la seule excitabilité neuro-musculaire.

2° Nous devons, croyons-nous, séparer dans le syndrome tétanique deux tableaux biologiques.

a) Ce sont des tableaux cliniques de *tétanie aiguë intermittente*. Le phénomène pathologique paraît lié à un brusque déséquilibre ionique, déséquilibre temporaire et réversible, le sujet ne présentant pas, entre les crises, de modifications ioniques importantes.

Des formes cliniques variées ont été décrites.

Elles sont dominées, dans notre spécialité, par les états névrotiques, avec crises névropathiques faisant intervenir ainsi le problème du psychisme dans les crises excito-motrices.

Sur le plan biologique, il s'agit soit de tétanies dites normocalciques ou encore spasmophilie latente, soit de tétanies avec *augmentation du calcium sanguin et urinaire*. Cette notion ne semble pas avoir été retenue.

Pour l'extérioriser, il faut pouvoir réaliser des bilans ioniques fractionnés, car la variation ionique est temporaire. Nous avons d'ailleurs montré les variations de la calcémie sous l'influence de l'hyperpnée.

Chez des sujets atteints de syndrome tétanique aigu intermittent, l'hyperpnée révèle les mêmes faits, plus accentués parfois (jusqu'à 6 mEq de Ca sanguin) et dans les urines, le Ca éliminé dépasse volontiers 12 à 14 mEq par litre (cependant, nous n'avons pas recueilli suffisamment de bilans pour affirmer formellement cette constatation).

Tout facteur pouvant modifier le taux de calcium membranaire peut être à l'origine d'un syndrome tétanique. C'est ainsi que l'apport

en excès de $ClNa$ provoque une augmentation de la calcémie et un signe de Chvosteck.

Chez une de nos malades (Mme FAG...) présentant un état d'anxiété avec insomnie, ayant une hyperexcitabilité neuro-musculaire globale et n'éliminant dans les urines que 40 mg (2 mEq) par vingt-quatre de calcium, l'apport de 5 g de $ClNa$, en plus de son alimentation habituelle, entraîna d'une part une amélioration clinique avec reprise du sommeil, d'autre part l'apparition d'un signe de Chvosteck.

Enfin, outre une baisse de l'excitabilité dans les temps courts, une augmentation importante de l'élimination calcique (240 mg, soit 12 mEq par vingt-quatre heures) est constatée, tandis que la calcémie passe de 95 mg (4,75 mEq) à 105 mg (5,25 mEq).

Remarquons que ces faits rejoignent la constatation de crises de tétanie et d'hyperaldostéronisme primaire.

L'observation princeps de CONN en est l'exemple le plus net.

On conçoit en effet qu'une rétention sodée et une fuite potassique peuvent entraîner (ou être liées à) une baisse de Ca^{++} membranaire.

Il en est de même des variations du potassium : on parle d'une hyperkaliémie, classique depuis les travaux de DECOURT.

En fait, un chiffre de kaliémie ne signifie rien si l'on ignore l'élimination urinaire ; on peut avoir une hypo ou une hyperkaliémie, à la fois parce qu'il y a trop de potassium cellulaire ou parce qu'il n'y en a pas assez. Il s'agit d'apprécier le rapport Ki/Ke .

S'il y a augmentation de Ki par rapport à Ke , l'excitabilité augmente.

Pour maintenir un gradient normal, Na^+ augmente également : le potentiel de membrane diminue (baisse de Ca^{++}).

Inversement, s'il y a augmentation de Ke , il y a dépolarisation avec fuite calcique.

Enfin, s'il y a baisse de Ki et Ke , le rapport K/Na diminue, d'où dépolarisation membranaire.

Des observations récentes de KLOTZ montrent bien le rôle de cette fuite potassique. Il écrit d'ailleurs :

« Ainsi la rupture en un point quelconque des équilibres électro-lytiques et acido-basiques entre les milieux intra et extra-cellulaires, aboutit-elle à un état final identique : alcalose et baisse de la fraction ionisée du calcium dans les liquides extra-cellulaires, diminution de la polarisation de la membrane avec accroissement de l'excitabilité électrique des tissus, hyperhydratation cellulaire, avec pas-

« sage d'ions Na^+ dans la cellule et passage d'ions K^+ vers l'extérieur. (10) »

Quant aux variations du magnésium, nous ne saurions y revenir, ayant exposé une observation d'hypomagnésémie (Le Te...) et discuté le rôle de Mg^{++} au niveau de la membrane cellulaire.

b) Ce sont des tableaux cliniques de *tétanie chronique hypocalcémique*.

Il existe un déséquilibre permanent au niveau de la membrane cellulaire. Il y a *perte calcique chronique*, d'où finalement tableau biologique opposé au précédent, c'est-à-dire *hypocalcémie et hypocalciurie* (le dosage du calcium ionisé serait infiniment plus précieux que celui du calcium total).

On conçoit alors que deux stades successifs dans l'évolution de la *tétanie* vont apparaître :

— *Premier stade* : la baisse de Ca^{++} membranaire entraîne une activité métabolique croissante, une accélération des échanges, une véritable irritabilité (nous pourrions parler de véritables trémulations ioniques transmembranaires) cellulaire. Tant que l'énergie métabolique est conservée, nous aurons une augmentation du rapport K/Na , d'où hyperexcitabilité neuro-musculaire au niveau des temps longs et hypoexcitabilité des temps courts.

— *Second stade* : le métabolisme cellulaire s'épuise peu ou prou ; la « porte calcique cellulaire » étant sans cesse ouverte, des mécanismes de diffusion ionique pourront dominer ceux de rejet extra-cellulaire de Na^+ .

L'irritabilité persistera puisqu'il n'y a plus d'amortisseurs des échanges ioniques, mais à l'hyperexcitabilité précédente fera suite une *hypoexcitabilité croissante* : avec M. H.P. KLOTZ, que nous remercions ici de son obligeance, nous avons remarqué ce fait qui nous avait d'abord intrigué. Nous le croyons plausible si l'on admet les données précédentes.

3° Il est bien certain que ces variations ioniques vont intéresser tout particulièrement le neurone.

Puisque la perte de Ca^{++} membranaire provoque une accélération des échanges, il y a toute chance pour qu'elle se traduise par des modifications électro-encéphalographiques et que ces modifications soient sinon similaires, du moins analogues à celles rencontrées dans l'épilepsie.

(10) *Actualités Biologiques*, 1956, T. III, p. 320. Expansion Scientifique Française.

H.P. KLOTZ a justement insisté sur ces faits d'une grande importance puisque, en définitive, ils nous conduisent à donner chez un malade atteint d'un syndrome épileptique ou tétanique, du calcium ou de la vitamine D2.

La thèse de WACKENHEIM fait une très large part à l'étude E.E.G. dans la tétanie, conjointement à une étude électromyographique. Il retient, en particulier, 6 cas de tétanie parathyroéoprive, dont 2 longuement analysés.

Il discute enfin des relations entre tétanie et épilepsie dont nous citons les conclusions :

1) Pas de signes E.E.G. « spécifiques » de comitialité dans les crises convulsives d'origine hypo-parathyroïdienne.

2) Crises convulsives avec signes E.E.G. « spécifiques » de comitialité. Les potentiels épileptiques diminuent ou disparaissent par le traitement calcique.

C'est ainsi que dans une observation de Th. ALAJOUANINE et F. CONTAMIN (1954), un malade ayant une tétanie depuis 1938, avec trente à quarante crises par jour, présente plus tard des crises à type d'épilepsie tonique sous-corticale avec anomalies E.E.G., guérissant par vitamine D2 et calcium. Or, ce malade présentait des dépôts calciques intra-cérébraux liés à une insuffisance parathyroïdienne.

3) Crises convulsives avec signes suspects, mais non spécifiques de comitialité. Ces cas sont très fréquents.

Pour conclure, il faut indiscutablement retenir dans l'épilepsie le facteur calcique, puisque c'est lui qui règle le potentiel membranaire et facilite ou non la décharge neuronique, permet ou non une décharge brutale (épilepsie) ou une série de décharges plus nombreuses, mais moins brutales (allure de tétanie-épilepsie). Quelles que soient les théories en cours concernant le mécanisme pathogénique de la tétanie, quelles que soient les causes étiologiques modifiant le taux du calcium membranaire et par là même les autres ions (K^+ , Na^+ , Mg^{++}), on conçoit qu'un traitement de base de la comitialité sera un apport calcique (et magnésien puisque le Mg^{++} semble avoir, lui aussi, un rôle important sur le potentiel de membrane).

4) HORMONES GONADIQUES : HORMONES SEXUELLES FEMELLES

Il a été remarqué, de tous temps, que les diverses périodes de la vie génitale de la femme sont susceptibles de retentir sur l'évolution de l'épilepsie.

L'étude faite par PAGNIEZ montre cependant un grand nombre de contradictions dans les conclusions. Il ressort malgré tout un rôle aggravant de la période cataméniale et un rôle suspenseur de la grossesse.

J. FAURE et coll. écrivent récemment (11), après une étude critique de 32 cas d'épilepsies cataméniales :

« ... L'épilepsie qui survient au cours du cycle menstruel est un « signe clinique contingent, réalisable par le retentissement de tout « désordre hormonal sur les centres rhinencéphaliques et diencéphaliques... Cette épilepsie ne nous a pas paru différente de l'épilepsie « qui survient au cours de la ménopause ou après elle, à tel point « que la dénomination "épilepsie cataméniale" pourrait peut-être « céder le pas à une dénomination plus large, telle que "épilepsie « hormonale". »

Pour notre part, nous pensons que nous pourrions encore mieux dire « épilepsie métabolique », car finalement c'est bien un trouble métabolique qui est à l'origine de la crise épileptique.

Nous n'avons malheureusement que peu de documents relatifs au déséquilibre électrolytique et métabolique dans l'épilepsie cataméniale, mais la folliculine par son action sur la calcémie (qu'elle diminue), la rétention hydrique qu'elle provoque (entraînant par conséquent une rétention électrolytique) peut nous faire entrevoir son rôle dans le déclenchement d'une crise.

Nous avons pu suivre plusieurs malades, dont l'observation suivante est un exemple.

Mme BAC... Geneviève, trente-cinq ans, présentait régulièrement une crise comitiale au moment des règles. Nous n'avons pu pratiquer de dosages des électrolytes urinaires et sanguins, mais l'étude des courbes d'excitabilité neuro-musculaire nous a permis d'entrevoir le dysfonctionnement en cause.

En effet, examinée trois jours après la fin des règles, elle présentait une hypoexcitabilité nerveuse et musculaire au niveau des temps longs, la zone des temps courts étant normale (zone du calcium). Cet état s'est maintenu jusqu'à l'ovulation présumée. Examinée deux jours après celle-ci, suspectée à partir de frottis vaginaux au cours du cycle, nous avons remarqué une *augmentation globale, croissante de l'excitabilité nerveuse*, jusqu'au moment de l'apparition des règles où une crise comitiale s'est déclenchée (25 février 1958) et dont le retentissement sur la courbe intensité-durée se traduit par une diminution de l'excitabilité globale, plus nette cependant au niveau des temps courts.

Les frottis vaginaux extériorisaient une hyperfolliculinie croissante, de l'ovulation à la menstruation.

(11) Congrès E.E.G. de Langue Française, Paris, 5 juin 1958.

Il semble donc que la fuite du calcium membranaire, due à l'hyper-folliculinie, ait entraîné une hyperactivité métabolique, produisant par voie de conséquence une polarisation croissante de la cellule, aboutissant à une décharge paroxystique.

Il faut aussi faire intervenir le rôle de rétention hydro-sodique de la folliculine.

Il en est de même des épilepsies survenant aux diverses périodes de la vie génitale de la femme (épilepsie de la puberté, en particulier).

Au moment de la *ménopause*, des crises épileptiques peuvent apparaître dans les cas où il y a augmentation de F.S.H., de folliculine, voire même de 17-C.S. Il est à remarquer que ces états épileptiques sont améliorables d'une part par un traitement freinateur hypophysaire, et d'autre part, par la suppression de tout apport sodé (ou un traitement discontinu à l'acétazolamide), par l'apport de magnésium et de calcium.

Quelques cas récents ainsi traités chez des épileptiques aggravées au moment de la ménopause, nous paraissent encourageants.

— EN CONCLUSION de cette étude, pouvons-nous dire avec V.M. BUSCAINO que « l'organisme épileptique est constitutionnellement différent de celui des sujets non épileptiques, notamment en ce qui concerne les glandes endocrines » ? Il n'existe que des cas rares où une intervention des glandes endocrines soit franche et directe, dont le traitement entraîne la guérison de la comitativité. En dehors des troubles du métabolisme ionique qui nous paraît fondamental et du métabolisme oxydatif qui paraît vraisemblable, les glandes endocrines peuvent agir de façon patente (cas de l'épilepsie cataméniale, par exemple), latente ou occasionnelle avec la participation de facteurs extérieurs (stress en particulier).

III. — LA CIRCULATION CÉRÉBRALE

Nous ne nous attarderons pas à ce facteur.

Nous en avons déjà évoqué les données en parlant de l'épilepsie chez les cardiaques (p. 118).

Nous ne saurions cependant oublier l'importance du sinus carotidien.

En effet, indépendamment de troubles circulatoires locaux, facteurs compréhensibles d'état comitial à partir d'une atteinte locale, l'*hyper-réflexivité sino-carotidienne* révèle l'influence du système circulatoire sur le métabolisme cérébral.

Rappelons, en effet, que l'observation princeps de J. ROSKAM, en 1930, comportait des convulsions épileptiformes généralisées.

Nous ne reprendrons pas l'étude clinique de ce syndrome. Il rejoint dans un cortège psychologique (anxiété) le syndrome d'hyper-réflexivité vagale créant un état évoquant, soit la syncope, soit l'épilepsie, et plus particulièrement cette forme appelée épilepsie végétative (MARCHAND et DE AJURIAGUERRA, 1948 ; Thèse de M. DEBUISSON, Paris, 1947 ; J.J. BOUCKAERT et JOURDAN) (12).

Dans un certain nombre de cas, il s'agit indiscutablement d'un syndrome vagal faisant intervenir un état émotionnel majeur que nous envisagerons plus loin. Il s'agit d'ailleurs de syncope (syncope orthostatique de A.M. WEISSLER, J.V. WARREN H. ESTES Jr, H.D. MAC INTOSH et J.J. LEONARD, 1957) ou du syndrome d'hypertonie vagale nocturne sur lequel a insisté H. GASTAUT, en montrant sa différenciation de l'épilepsie morphéique, en ce sens qu'il ne présente aucune anomalie électro-encéphalographique.

Plus près de notre problème est, d'une part, le déclenchement de crises comitiales chez les épileptiques avérés, par l'infiltration anesthésiante du sinus carotidien, d'autre part, l'arrêt d'un état de mal épileptique par cette infiltration (14 fois sur 24 cas, selon la statistique de J. MINVIELLE), à condition que la thérapeutique soit précoce et qu'elle s'adresse surtout aux épilepsies ducs à des thrombophlébites cérébrales.

MINVIELLE remarque, en effet, que dans les lésions anciennes et évolutives les résultats étaient moins satisfaisants.

L'interprétation de ces faits s'avère difficile. Si l'on admet qu'un état de mal épileptique récent est très souvent lié à une accélération permanente des échanges ioniques et à une hyperactivité métabolique excessive, l'infiltration du sinus carotidien, en apportant la guérison, a probablement créé un état de polarisation moyenne par freinage des échanges et ralentissement métabolique par l'intermédiaire d'une circulation cérébrale, peut-être moins anarchique.

Mais alors, comment agit cette infiltration lorsqu'elle déclenche des crises chez un épileptique ?

Nous retrouvons cette loi générale : une même thérapeutique agit efficacement ou aggrave un état pathologique selon le stade biologique du moment. Or, celui-ci peut présenter deux stades opposés pour un même syndrome clinique. Il faudrait donc, à notre sens, reprendre ce problème à partir de données biologiques précises au cours d'états de

(12) « La circulation cérébrale. » Rapport de la XVII^e Réunion Physiol. de Langue Française, Montpellier, 1949.

mal épileptiques traités par cette méthode, et voir si l'infiltration du sinus carotidien guérit les états épileptiques par dépolarisation en facilitant la repolarisation (action vagale repolarisante) et provoque un état épileptique par surpolarisation croissante chez un épileptique déjà surpolarisé.

Ainsi, partant de données électrolytiques précises conduisant à des faits métaboliques déterminés qui sont, à leur tour, tributaires ou influencés par les systèmes vasculaire, neuro-végétatif et endocrinien, on peut sans doute mieux comprendre les mécanismes intimes de la crise épileptique qui aboutissent à une décharge neuronique brutale dont la forme clinique sera fonction des facteurs TEMPS (crises diurnes ou nocturnes) et LIEU (crises généralisées dépendant d'une décharge de la formation réticulée thalamique, entraînant une exclusion fonctionnelle de l'ensemble du cerveau ; crises partielles liées tantôt à une décharge d'un secteur localisé aréothalamique du cerveau, tantôt à une décharge s'étendant à travers des systèmes neuroniques diffus à relais multiples) (H. GASTAUT).

De toutes façons, pour se réaliser, la crise épileptique sera liée à un état pathologique de l'activité neuronique, à savoir :

1° *Une hyperactivité métabolique*, fonction d'un état de polarisation membranaire perturbé (baisse du potentiel membranaire, baisse de Ca^{++} , de Mg^{++}) troublant le système auto-régulé cellulaire.

2° *Un déséquilibre ionique fondamental* fait d'une surcharge en ions K^+ et Na^+ . C'est finalement un excès de Na^+ , surcompensé par un excès de K^+ ou inversement, qui représente schématiquement le dénominateur commun de l'anomalie du neurone épileptique.

IV. — LE ROLE DU PSYCHISME DANS L'ÉPILEPSIE

Il y a longtemps que l'on a remarqué l'influence considérable du psychisme sur les crises épileptiques. Est-ce étonnant ? Nullement, si l'on sait que l'émotion, l'anxiété agissent sur l'activité neuronique en provoquant, soit une hyperactivité métabolique et une accélération des échanges conduisant à une surpolarisation (excès de K^+) ou une dépolarisation (fuite de K^+). Il paraît donc plausible d'admettre qu'une émotion, par exemple, puisse créer une brutale dépolarisation neuronique et être un facteur déclenchant de crise.

Il est certain que, suivant chaque individu, la réponse à l'émotion varie (COIRAULT). Depuis longtemps, on sait que les uns ont une réponse vagale (surpolarisation), d'autres une réponse sympathique (dépolarisation). Sans vouloir schématiser à l'extrême, on s'aperçoit

cependant qu'à travers ces réponses, deux systèmes au moins sont intéressés :

- Le premier est un système chimique : l'émotion provoque une décharge d'adrénaline. Celle-ci, nous l'avons vu, à *petite dose* augmente l'activité métabolique surcompensant la courte dépolarisation provoquée, à *haute dose*, entraîne une dépolarisation brutale, modifiant ainsi les rapports ioniques. Nous pourrions dire de même de l'acétylcholine.
- Le second est un système ventilatoire : on sait qu'au cours d'une émotion, les uns répondent en accélérant leur rythme respiratoire, les autres en bloquant leur ampliation thoracique. Or, les troubles de la ventilation pulmonaire retentissent sur la nutrition cérébrale et sur l'équilibre ionique. La corrélation entre ces deux systèmes est plausible. C'est ainsi qu'une « acidose cellulaire amènerait une polypnée compensatrice et une alcalose cellulaire, une oligopnée » (CARA, 1958) (13).

En matière d'épilepsie, le problème du psychisme doit être abordé succinctement suivant deux plans.

1) IL S'AGIT D'UNE ÉPILEPSIE CERTAINE

Les émotions, l'anxiété ne font qu'aggraver le tableau clinique. Il s'agit d'observations courantes.

— Déjà les crises psycho-sensorielles portent en elles une charge affective intense, en rapport avec le malaise cénesthésique de la crise. Dans les automatismes psycho-moteurs, GASTAUT insiste bien sur la mimique du malade : angoisse intense (il a peur, il cherche à fuir).

— Même dans les crises généralisées, bien des malades ont un sentiment croissant d'anxiété indéfinissable. Mais une émotion, à elle seule, peut déclencher une crise. La qualité de cette émotion est fondamentale.

(13) CARA montre les relations entre les troubles de la ventilation pulmonaire et certains signes neuro-psychiques :

— l'hypercapnie provoque successivement l'anxiété, l'agitation, puis de l'obnubilation et de la torpeur ;

— l'hypoxie donne de l'euphorie, puis de l'agitation, de la torpeur et finalement un coma ;

— l'hypocapnie peut conduire à la tétanie alcalosique et l'hyperoxie aux convulsions lorsque la pression d'O₂ est trop élevée.

C'est ainsi qu'une de nos malades (Mme THA...) voyait le nombre de ses crises généralisées et de ses absences diminuer considérablement lorsqu'elle vivait dans un climat de détente, de joie, lui faisant oublier, disait-elle, qu'elle était malade. Mais dès que des facteurs désagréables apparaissaient, ceux surtout qui lui rappelaient sa maladie (impossibilité de conduire une voiture, d'avoir une activité professionnelle que son affection contre-indiquait, etc.), la fréquence des crises augmentait et résistait à tous les traitements.

De même cette malade, Mme CIO..., trente ans, qui ayant une peur irraisonnée du dentiste, présente une crise comitiale généralisée, typique, chaque fois qu'elle est obligée de subir des soins, même bénins. Chez cette malade, deux facteurs particuliers, qu'elle analyse parfaitement, interviennent :

- le premier est un véritable état conditionné, depuis une extraction faite sans ménagement vers l'âge de dix-huit ans ;
- le second est un facteur complémentaire de l'environnement, créé par la lumière du scialytique, l'odeur des produits, la vue des instruments.

Il a suffi de prescrire du méprobamate et des verres de lunettes teintés pour supprimer cet état pathologique. C'est dire le rôle capital de l'environnement sur le déclenchement des crises.

Rappelons le travail récent de C. SERRA (Naples, 1957) qui analyse les modifications biologiques provoquées par la stimulation lumineuse intermittente. Il montre l'importance de la rétine, « véritable station périphérique du diencéphale élargi, modulateur des réponses biologiques à la lumière ».

En effet, la stimulation rétinienne retentit sur l'axe diencéphalo-hypophyso-surrénal et sur le système neuro-végétatif.

Les réponses seront neuro-normales.

Sans vouloir analyser cet important travail, il est à noter que des variations ioniques surviennent sous stimulation, variations différentes suivant la fréquence et la couleur. C'est ainsi que la kaliémie augmente, la calcémie et la magnésémie diminuent sous l'action de la lumière blanche à 10-20 hertz ; les résultats arrivent à être inversés si la lumière blanche est à 5 hertz ou s'il s'agit d'une lumière jaune ou verte.

On remarque donc que l'environnement joue un rôle considérable puisqu'il modifie l'état de polarisation neuronique, entraînant soit une surpolarisation, soit une accélération des échanges ioniques sous l'influence d'une hyperactivité métabolique (l'auteur constate d'ailleurs une baisse de la glycémie et de la glycorachie, tandis que le pouvoir cholinestérasique sérique est réduit, augmentant ainsi l'Ach. libre, facteur nous l'avons vu de dépolarisation et d'accélération métabolique).

Il est classique de dire que les femmes épileptiques ne laissent jamais tomber l'enfant qu'elles tiennent dans leurs bras. L'action de la volonté peut être discutée.

Dans une étude récente, MARCHAND et BRISSOT (1956) montrent que la volonté n'intervient pas pour suspendre le déclenchement des crises. Mais chez certains malades, un état affectif réalisé sous l'influence de stimulations extérieures, pour une réussite ou une satisfaction, provoque un renforcement de la vigilance et une activité neuronique nouvelle, dirigée vers une autre orientation, élevant ainsi le seuil épileptogène.

C'est ainsi que sur 50 épileptiques qui avaient participé aux fatigues, aux émotions de l'exode de 1940, la plupart ne présentèrent pas de crise pendant cette période, malgré la suppression de tout traitement.

2) S'AGIT-IL RÉELLEMENT D'UNE CRISE ÉPILEPTIQUE ?

Indépendamment des formes intriquées réalisant un tableau que certains appellent hystérie-épilepsie ⁽¹⁴⁾, se pose le problème quotidien de la *crise névropathique*. Non point la grande crise hystérique classique, mais de ces crises névropathiques dont le tableau clinique entraîne le doute.

a) Ce sont des crises dont le caractère théâtral évoque le fond névropathique, mais elles s'accompagnent d'une perte de connaissance, de courte durée en général, ne laissant pas de fatigue post-critique.

b) Ce sont des crises d'allure vraiment névropathique, et pourtant on constate, ou bien quelques signes neurologiques après la crise, ou bien des anomalies paracliniques. Ce sont ces crises organiques pseudo-pithiatiques pour lesquelles RISER écrit :

« Elles paraissent de prime abord entièrement simulées ou névropathiques, parce que déclenchées par l'émotion en présence de « témoins et de par leur agitation théâtrale qui évoque la grande « époque de l'hystérie de culture... malgré les apparences fâcheuses, « on attachera la plus grande importance à certaines manifestations « kinétiques, surtout si elles se reproduisaient à chaque début de « crise... ⁽¹⁵⁾ »

Des facteurs situationnels, existentiels peuvent modifier le tableau d'une crise comitiale atypique.

(14) Thèse de CALVET, Lyon, 1928.

(15) RISER, « Pratique neurologique », T. II, p. 1218.

3) EXISTE-T-IL DES CRITÈRES BIO-ÉLECTRIQUES PARTICULIERS DE CES ÉTATS NÉVROTIQUES ?

a) Une étude récente de F. PARIENTE, C. SERRA et M. LAMBIASE (1957) porte sur 109 neurasthéniques, 25 pschasthéniques, 61 hystériques, 6 hystéro-épileptiques et 4 hystéro-neurasthéniques. Les auteurs établissent des corrélations cliniques, biologiques et électro-encéphalographiques. Ils séparent les « hystériques hyperkinétiques » et les « hystériques akinétiques », et ils constatent que les premiers ont des tracés anormaux prenant souvent un aspect comitial.

b) Les auteurs précédents, faisant suite aux nombreux travaux de V.M. BUSCAINO sur les modifications biologiques des névrotiques, constatent des *troubles ioniques notables chez ces malades*, basés sur des dosages de K^+ et Ca^{++} dans le sang et sur le rapport K/Ca .

C'est ainsi que chez les hystériques dits hypokinétiques, avec leurs crises d'adynamie neuro-musculaire, ainsi que chez les psychasthéniques, les auteurs constatent *une baisse de la calcémie* : « Plus l'hypocalcémie est accentuée, plus est évidente la symptomatologie psychasthénique. » (BUSCAINO et BALBI.)

Par contre, chez les hystériques dits hyperkinétiques avec crises d'agitation, il y a *une augmentation de la calcémie* et une baisse de la kaliémie.

Enfin, selon les travaux de VISINTINI (cités par BUSCAINO), il y a modification des chronaxies et hétérochronisme neuro-musculaire.

Les auteurs font intervenir, dans ces variations ioniques, des troubles de la régulation exercée par le diencephale sur l'activité corticale, des anomalies fonctionnelles neuro-végétatives (réponses vagales ou sympathiques, adrénalinémie), des modifications hormonales. Ils insistent sur le rôle des parathyroïdes et font un rapprochement entre certaines manifestations hystériques ou névropathiques et la tétanie.

Nous ne saurions revenir sur cette question déjà envisagée où les relations entre l'hyperémotivité, l'anxiété et la tétanie chronique sont tellement intriquées qu'il est difficile de faire la part prépondérante entre tel ou tel facteur (travaux de J. DECOURT, de KLOTZ).

c) Nous n'avons pu, comme nous l'aurions voulu, faire des bilans précis chez des malades présentant des crises névropathiques. Nous n'avons qu'un exemple valable qui montre cependant l'importance des variations biologiques (seuls les *bilans urinaires* exprimés en *milligrammes horaires* ont été pratiqués).

OBSERVATION : HUG... Pierre, vingt-deux ans

Hospitalisé pour état lipothymique le 21 janvier 1958.

Des bilans ioniques sont pratiqués dans les urines de vingt-quatre heures lorsque, le 25 janvier 1958, le malade présente à 10 heures une crise névropathique évidente, précédée d'une polypnée intense.

Nous avons pu, de ce fait, avoir les dosages avant, six heures après, de la sixième à la vingt-quatrième heure après la crise, le lendemain. Malheureusement, l'agitation du malade n'a pas permis de faire un contrôle des courbes d'excitabilité après la crise.

Après la crise, nous avons noté un signe de Chvosteck.

Les résultats ont été les suivants :

	<i>Avant</i>	<i>6 h après</i>	<i>De la 6^e à la 24^e h</i>	<i>Le lendemain</i>
K+	68 mg/h	158 mg/h	100 mg/h	60 mg/h
Na+	200 mg/h	305 mg/h	182 mg/h	160 mg/h
Ca++	5 mg/h	17,5 mg/h	16,8 mg/h	5,1 mg/h
Mg++	3,8 mg/h	5,9 mg/h	5 mg/h	2,1 mg/h

Nous remarquons donc que :

Une crise névropathique caractéristique (chez un malade n'ayant pas d'anomalies E.E.G.) entraîne des modifications particulièrement nettes du taux d'élimination des électrolytes :

- il y a une fuite sodique très importante, comme dans une crise épileptique ;
- il y a une fuite potassique, moins marquée que dans les crises épileptiques ;
- il y a surtout une fuite calcique notable et prolongée, beaucoup plus marquée que dans une crise épileptique, tandis que l'élimination magnésienne est faible.

Ce type d'élimination est assez particulier : il évoque celui de la crise obtenue par le bémégride (dont l'élimination sodée est forte et l'élimination potassique faible, mais dont l'élimination calcique est analogue).

Or l'injection de bémégride augmente considérablement l'activité neuronique, comme l'est probablement celle du névropathe avant sa crise. Cependant, l'élimination potassique de la crise névropathique est plus importante.

Il existe surtout une comparaison nette entre ce type d'élimination et celui trouvé chez certaines femmes migraineuses (voir gra-

phique d'un type d'élimination p. 85). Or, on connaît les intrications : épilepsie — migraine — état névropathique.

Certes, nos résultats sont bien insuffisants. Un nombre plus grand de cas serait nécessaire pour avoir une idée plus franche des variations ioniques au cours des crises névropathiques.

Il n'en reste pas moins vrai que les analogies aussi frappantes que celles que nous apportons, font, qu'à côté d'états cliniques différents, il existe une même toile de fond biologique, donnant à ces crises excito-motrices l'aspect d'une décharge brutale d'un ensemble neuro-nique surpolarisé sous l'influence de causes organiques, biologiques ou psycho-pathologiques.

Evolutions compliquées de la crise épileptique

I. — L'état de mal épileptique

La répétition des crises va réaliser un tableau nouveau dont l'évolution peut être dramatique. Suivant le moment d'apparition et en fonction de la durée d'évolution, cet état va correspondre à deux tableaux biologiques opposés, justifiant deux thérapeutiques différentes.

Nous l'avons vu, une crise épileptique isolée est liée à un mécanisme dont nous rappelons les faits saillants :

1° *Sur le plan ionique* : la cellule épileptique présente une charge croissante en ions K^+ .

Il existe parallèlement une charge accrue en ions Na^+ extra-cellulaires et intra-cellulaires. La tendance à la diffusion de l'ion Na^+ dans la cellule entraîne une activité métabolique croissante pour rejeter sans cesse Na^+ de la cellule.

Les gradients de concentration de K^+ et Na^+ augmentent pour maintenir un rapport normal K/Na .

A un moment donné, tout semble se passer comme s'il y avait trop de K^+ et trop de Na^+ . Cet état de surpolarisation ne peut exister indéfiniment. Il faut que la cellule se dépolarise. Elle le fait brutalement. K^+ et Na^+ sont éliminés.

On constate une augmentation brutale du taux de ces deux ions dans les urines. Puis le cycle recommence : repolarisation croissante, surpolarisation, dépolarisation.

2° *Sur le plan métabolique* : cette obligation de rejeter sans cesse Na^+ provoque une augmentation de l'activité métabolique qui peut conduire secondairement à l'épuisement. Mais il n'est pas obligatoire que ce soit l'excès primitif de Na^+ qui commande cette *hyperactivité métabolique*, alors secondaire.

Celle-ci peut, en effet, être liée, à des modifications du métabolisme cellulaire dont la tendance vers l'acidose entraînera dans un premier temps une production accrue d'ions H^+ , d'où une rentrée accrue d'ions K^+ .

3° Cette hyperactivité métabolique peut être liée, enfin, à *des modifications de la perméabilité membranaire* qui, temporaires dans une crise épileptique unique, peuvent être permanentes dans un état de mal.

Or toute diminution du potentiel de repos membranaire, en provoquant une augmentation de la perméabilité aux ions, entraîne par un mécanisme auto-régulé (LABORIT, COIRAULT, GUIOT), une augmentation de l'activité métabolique, destinée à rétablir le potentiel de repos.

Il semble bien que les ions Ca^{++} et Mg^{++} jouent un rôle capital sur cette perméabilité membranaire.

Nous avons vu qu'il paraissait plausible d'admettre d'une part, leur interdépendance, la déficience de l'un étant compensée par l'autre et réciproquement, d'autre part, leur rôle plus sélectif vis-à-vis de K^+ et Na^+ .

En effet, il semble que Ca^{++} empêche la sortie de K^+ de la cellule. De ce fait, il maintient le potentiel de repos.

De même, Mg^{++} semble protéger la cellule contre l'entrée de Na^+ , indépendamment de son association fonctionnelle avec K^+ .

Dans un de nos cas (obs. Mme Mas...), l'état de mal épileptique débute en même temps qu'une augmentation brutale du *calcium* sanguin qui atteint le taux considérable de 10 mEq, alors qu'habituellement il est de 4 mEq (chiffre bas d'ailleurs).

Parallèlement, le segment des temps courts présente une pente forte et il y a une hypoexcitabilité relative.

Tous les mécanismes pathologiques pouvant entraîner une baisse de calcium membranaire, devraient donc augmenter les chances d'un état de mal épileptique.

En somme, pour avoir un état de mal épileptique, il faut :

1° *Une quantité importante d'ions Na^+ .*

Un taux insuffisant ou une perte récente en ions Na^+ ne permettent pas de créer un état de mal épileptique.

L'une des bases du traitement des épileptiques est donc le régime hypo ou désodé.

2° *Une diminution persistante du potentiel de repos membranaire* provoquant une accélération métabolique croissante, entraînant un excès d'ions K^+ intra-cellulaires.

Une fuite vraisemblable de Ca^{++} et Mg^{++} justifie une thérapeutique de l'état de mal épileptique par des sels de calcium et de magnésium.

L'hyperactivité métabolique primitive, ou engendrée par ces troubles ioniques, doit être freinée (barbituriques, chlorpromazine, etc.).

A. — FAITS CLINIQUES

Deux observations vont illustrer les faits biologiques et électriques de l'état de mal épileptique :

- la première correspond à un état de surpolarisation momentanée (1);
- la seconde correspond à un état de dépolarisation.

OBSERVATION N° 1

Il s'agit de Mme MAS... Aimée, soixante-cinq ans.

Elle est suivie depuis de nombreuses années pour une comitialité apparue dans l'enfance après un épisode méningitique. Elle est hospitalisée dans le service, le 18 août 1956, en état d'excitation psycho-motrice.

Dès le début de l'interrogatoire, la malade est hostile, opposante, irritable. Si elle a conservé son bon sens, il n'en reste pas moins qu'elle présente une certaine obnubilation, des troubles amnésiques et un important déficit intellectuel. Son sommeil est relativement bien conservé.

L'examen neurologique, mis à part les réflexes rotuliens très vifs, est normal.

Les examens biologiques pratiqués révèlent :

- glycémie : 1,17 g %;
- urée sanguine : 0,50 g %;
- cholestérol : 1,60 g %.

Un examen E.E.G., le 10 septembre 1956, montre des ondes alpha irrégulières, des ondes thêta dans les dérivations antérieures, des pointes rapides de haut voltage dans les dérivations frontales et préfrontales de l'hémisphère droit, des pointes ondes et ondes delta bilatérales.

Ce n'est qu'à partir du 3 octobre 1957 que des examens électrolytiques et électriques au rhéotome vont être entrepris.

(1) Nous devons l'observation n° 1 à l'obligeance du Docteur HACQUARD et du Docteur BARROIS (Nancy), que nous tenons ici à remercier vivement.

HORS CRISE (le 3 octobre 1957)

	Sang (valeur ‰)	Urines de 24 heures
Ca	70 mg (3,5 mEq)	60 mg (3 mEq)
K+	220 mg (5,6 mEq)	400 mg (10,2 mEq)
Na+	3,33 g (144,7 mEq)	2,60 g (113 mEq)

Dans la nuit du 3 au 4, la malade fait une crise comitiale généralisée.
(Le 4 octobre 1957)

Ca	100 mg (5 mEq)	105 mg (5,25 mEq)
K+	210 mg (5,38 mEq)	2,15 g (55,1 mEq)
Na+	3,60 g (156,5 mEq)	3,80 g (165,2 mEq)

LE LENDEMAIN (le 5 octobre 1957)

Ca	60 mg (3 mEq)	140 mg (7 mEq)
K+	170 mg (4,3 mEq)	450 mg (11,5 mEq)
Na+	3,15 g (136,9 mEq)	1,90 g (82,6 mEq)

Nous remarquons, dans cette étude, l'effet habituel d'une crise comitiale sur l'élimination électrolytique : augmentation nette de l'élimination urinaire potassique, sodique et calcique, l'augmentation de la natrémie et la baisse légère de la kaliémie témoignant d'un métabolisme accru.

Le lendemain, baisse très importante des éliminations ioniques urinaires, baisse également de la kaliémie, la natrémie restant identique du fait de la repolarisation qui nous sera objectivée, le 7 octobre (soit trois jours après la crise), par une courbe d'excitabilité neuro-musculaire montrant une *hyperexcitabilité globale* du nerf et du muscle.

Les examens biologiques des jours suivants (seulement dans les urines de vingt-quatre heures) vont mettre en évidence la persistance d'une rétention ionique de Ca^{++} , Na^{+} et K^{+} , malgré un régime alimentaire normal. •

	Ca^{++}	K^{+}	Na^{+}
7 octobre ...	120 mg (6 mEq)	620 mg (15,9 mEq)	1,84 g (80 mEq)
8 octobre ...	90 mg (4,5 mEq)	500 mg (12,8 mEq)	1,60 g (69,5 mEq)
9 octobre ...	55 mg (2,75 mEq)	950 mg (24,3 mEq)	1,95 g (84,8 mEq)

Nous sommes en droit de penser que, devant cette rétention ionique persistante, la malade accroît progressivement sa polarisation, en augmentant ses rapports Ki/Ke et Ki/Na^{+} .

La rétention parallèle de Ca^{++} , qui se fixe vraisemblablement sur la membrane, va entraîner un ralentissement des échanges $\text{K}^+ \cdots \text{Na}^+$. Cette polarisation excessive a dû se poursuivre les jours suivants, puisque cette malade présente des phénomènes vertigineux.

Puis brusquement, les 14, 15 et 16 octobre, cette femme va faire une série de crises comitiales généralisées faisant redouter un état de mal prolongé.

Les résultats biologiques vont être les suivants (seule la calcémie a pu être appréciée).

	URINES DE 24 HEURES			SANG ‰
	K^+	Na^+	Ca	Total
14 octobre	1,05 g (26,9 mEq)	1,73 g (75,2 mEq)	65 mg (3,25 mEq)	200 mg (10 mEq)
15 octobre	1,40 g (35,8 mEq)	1,30 g (56,6 mEq)	50 mg (2,5 mEq)	
16 octobre	1,25 g (32,2 mEq)	1,20 g (52,2 mEq)	50 mg (2,5 mEq)	

Parmi les résultats ci-dessus, un fait nous paraît très important : c'est la brusque augmentation de la calcémie à 10 mEq, alors que la calciurie a peu varié.

Nous pouvons l'interpréter comme étant le témoin d'une fuite membranaire de Ca^{++} au moment des premières crises.

La courbe d'excitabilité neuro-musculaire pratiquée le 14 va nous montrer :

1) Du point de vue musculaire, une dépolarisation globale résultant des convulsions précédentes.

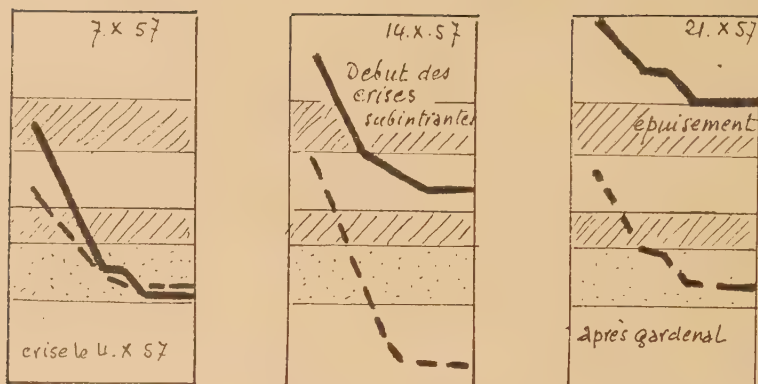
2) Du point de vue nerveux, une hyperexcitabilité globale, très importante au niveau des temps longs ; mais la courbe nous extériorise aussi un trouble au niveau des temps courts puisque la pente est très forte et qu'il y a une hypoexcitabilité relative (fuite de Ca^{++}).

Ces faits peuvent être interprétés de la façon suivante :

Tout se passe comme si la fuite calcique massive avait entraîné, d'une part une brusque décharge ionique provoquant les convulsions, d'autre part, une non réintégration de calcium sur la membrane entraînant une activité métabolique accrue, d'où une *hyperpolarisation instable*.

D'ailleurs, les crises vont se reproduire encore durant les deux jours suivants, pour être finalement stoppées par des freinateurs métaboliques (phénobarbital, triméthadione, phénacémide).

Ceci va être objectivé, à la fois par l'étude électrolytique montrant la rétention de Na^+ et la fuite potassique progressive, la persis-



nombreuses crises les 14-15 et 16.x.57

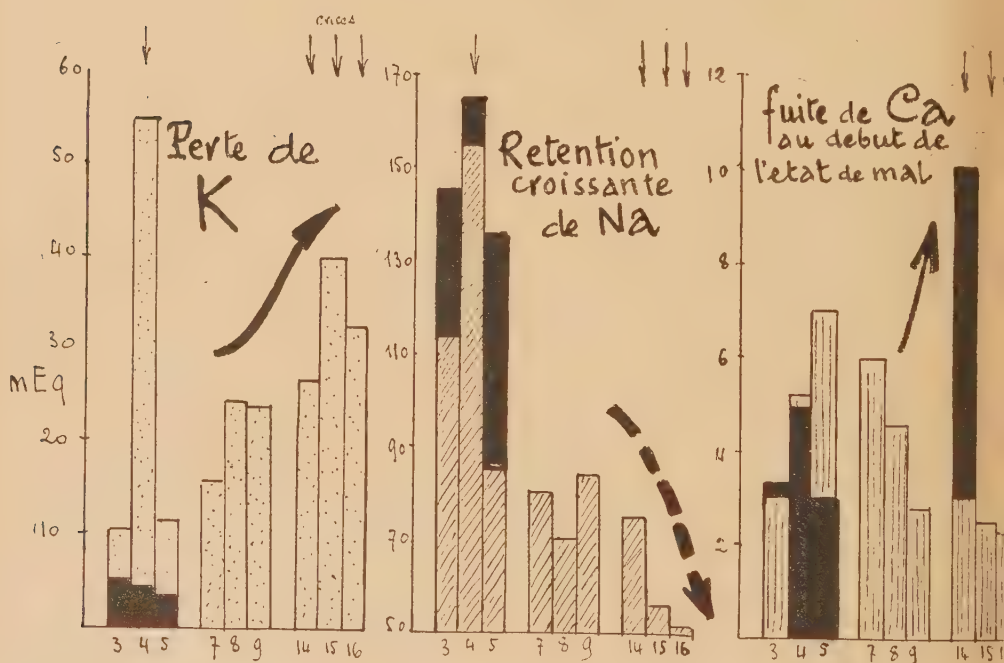


FIGURE 4 (Mme Mas... Aimée, 65 ans)

Etat de mal épileptique par surpolarisation croissante.
Evolution favorable vers la dépolarisation

En noir : dosages sanguins ; en clair : dosages urinaires

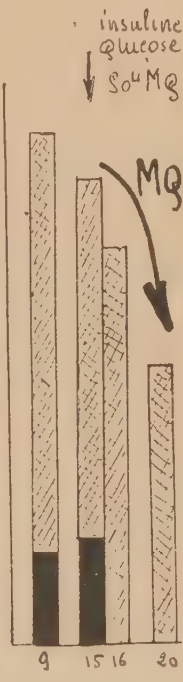
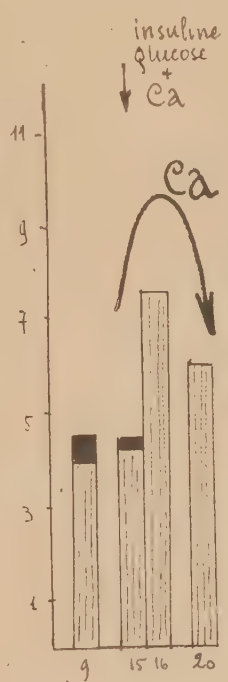
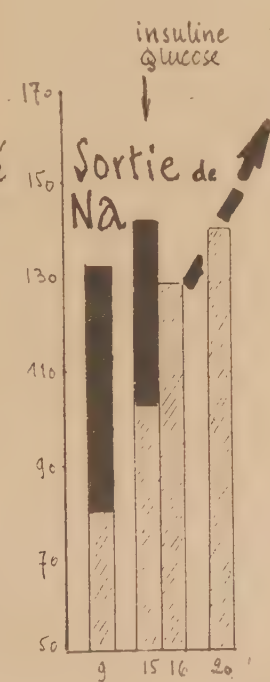
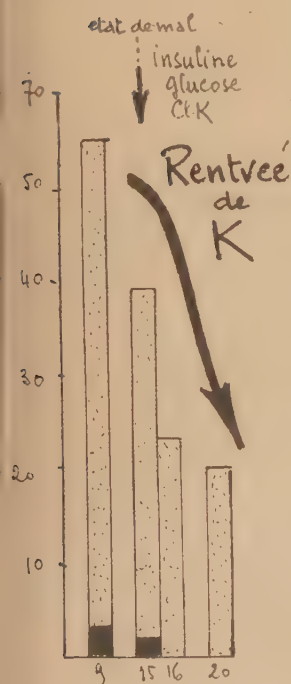
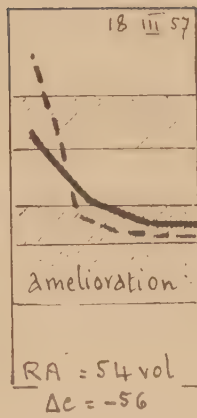
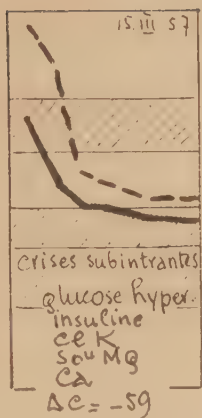
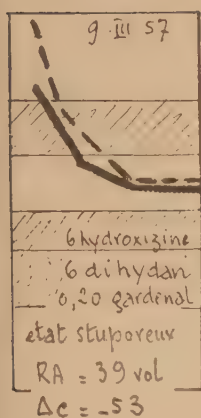


FIGURE 5 (Mme Vin... Marcelle, 37 ans)

Etat de mal épileptique avec dépolarisation. Evolution favorable vers la repolarisation

tance de la rétention calcique et, d'autre part, par les courbes d'excitabilité neuro-musculaire montrant :

1° au niveau du muscle : une très forte dépolarisation globale (épuisement);

2° au niveau du nerf : un retour à la normo-excitabilité.

OBSERVATION N° 2

Madame VIN... Marcelle, trente-sept ans.

Suivie depuis plusieurs années pour une comitialité datant de l'âge de dix ans.

Une crise par mois, environ dans les 24 à 48 heures précédant les règles.

Traitement par gardénal à 0,10 g.

Pour des raisons ignorées, elle a depuis six mois pris chaque jour six comprimés de diphénylhydantoïne, six comprimés d'hydroxizine et 0,20 g de phénobarbital.

A ce prix, elle n'a eu aucune crise. Mais elle vit dans un état stuporeux permanent, présente des troubles digestifs, des nausées, des vertiges.

Elle est hospitalisée le 7 mars 1957.

Depuis quelques jours, malgré un traitement aussi massif, elle « sent venir une crise ». Elle a peur d'un état de mal, car elle en a eu un, il y a quelques années.

A l'arrivée, état d'épuisement physique. Anxiété, insomnie, nausées, langue très saburrale, constipation, *soif intense*.

A l'examen neurologique : rien de net, mais gêne de la main gauche, fourmillements.

A l'E.E.G. n'apporte pas de fait particulier : quelques anomalies temporales droites (séquelles probables d'une encéphalite de l'enfance).

Le fond d'œil ne montre pas d'œdème.

L'examen général est négatif.

La température est à 38°.

Devant l'importance de la médication, on craint une atteinte toxique.

Cependant, l'hémogramme et la crase sanguine sont normaux.

Le bilan biologique hépatique est normal.

Urée sanguine : 0,16 g % ; — Glycémie : 1,11 g %.

Par contre : R.A. à 39 volumes ; — ΔC : — 53.

ELECTROLYTES :

Sang : % (9 mars 1957) :

K+ = 144 mg (3,6 mEq)	Ca = 91 mg (4,55 mEq)
Na+ = 3,05 g (132,6 mEq)	Mg++ = 25 mg (2,08 mEq)

Urines de vingt-quatre heures :

K+ = 2,20 g (55 mEq)	Ca++ = 80 mg (4 mEq)
Na+ = 1,70 g (74 mEq)	Mg++ = 132 mg (11 mEq)

EXCITABILITÉ 'NEURO-MUSCULAIRE :

Hypoexcitabilité très importante avec inversion neuro-musculaire, traduisant un état d'épuisement progressif.

En somme, nous constatons un état d'acidose.

Il n'existe pas cependant d'hyperazotémie, bien au contraire, et la température n'est qu'à 38°.

Il ne faut pas oublier cependant, que cette malade est sous l'influence de doses accumulatives de médicaments dont la toxicité, à ce stade, est probable, pouvant entraîner des phénomènes de blocage métabolique. Hypothèse plausible qui justifie l'arrêt de tout traitement anti-comitial.

Il faut d'autre part noter les éléments qui militent en faveur d'un état de dépoliarisation.

Chez cette malade qui ne mange pratiquement plus depuis quelques jours et qui n'absorbe que des liquides (eau presque exclusivement en raison de la soif intense), nous remarquons :

- une hypokaliémie et une hyperkaliurie relative, peu en faveur d'une rétention potassique intra-cellulaire, bien au contraire ;
- une hyponatrémie (et un ΔC hypotonique à -53) et une natriurie faible, non point en faveur d'une perte sodée de longue date, mais plutôt en faveur d'une rétention sodée intra-cellulaire.

Or, l'évolution nous montrera que, malgré l'absence d'apport en Na :

- le ΔC deviendra hypertonique (-59) ;
- la natrémie et la natriurie augmenteront sous la seule influence de l'apport glucosé.

Le calcium et le magnésium ne sont pas interprétables en fonction des seuls examens biologiques.

Pour Ca^{++} , on pourrait admettre soit une rétention, soit un épuisement.

De même pour Mg^{++} .

Mais nous croyons qu'il s'agit réellement d'un épuisement ionique.

De fait, l'apport de sels de Ca et de Mg n'ont pas entraîné une augmentation réelle de l'élimination de ces ions.

Enfin, il y a une hypoexcitabilité neuro-musculaire très importante.

Nous nous contenterons de surveiller cette malade, assez indisciplinée d'ailleurs.

La suppression de tout traitement entraîne une amélioration rapide : disparition de l'état de stupeur, des nausées, des troubles digestifs.

Ce seul moyen entraîne une reprise apparente de l'activité métabolique.

L'excitabilité neuro-musculaire s'améliore, mais l'inversion neuro-musculaire est de plus en plus nette.

Le 15 mars 1957, soit huit jours après l'arrêt du traitement, un état de nervosité apparaît dans la matinée, suivi bientôt de plusieurs crises comitiales généralisées. On craint un état de mal épileptique.

Mais, considérant qu'il existe des signes de dépolarisation, nous prescrivons des perfusions de :

- glucose + lévulose hypertonique (250 g d'H de C) ;
- 30 unités d'insuline ;
- ClK : 6 grammes ;
- gluconate de calcium ;
- sulfate de magnésie hypertonique à 30 % : 20 cm³.

BIOLOGIQUEMENT, nous avons pu faire les examens suivants :

Sang (avant le traitement) :

R.A. = 38 volumes	ΔC = —59
K+ = 124 mg (3,1 mEq)	Ca = 90 mg (4,5 mEq)
Na+ = 3,30 g (143,4 mEq)	Mg++ = 27 mg (2,25 mEq)

Urines de vingt-quatre heures (du 15 au 16) :

K+ = 1,54 g (38,5 mEq)	Ca++ = 91 mg (4,55 mEq)
Na+ = 2,94 g (127,8 mEq)	Mg++ = 120 mg (10 mEq)

Sous l'influence de ce traitement (perfusions les 15, 16, 17, 18), l'amélioration est extrêmement rapide. Les crises ne se reproduisent pas et le 20 mars 1957, l'état général est transformé.

Au cours de cette évolution, on a noté les faits suivants :

BIOLOGIQUEMENT :

Le ΔC passe de —59 à —56 (le 18 mars 1957).

La R.A. passe de 38 volumes à 54 volumes.

La kaliurie baisse régulièrement alors que l'on a apporté du ClK + insuline + glucose.

La natriurie augmente alors qu'il n'y a pas eu d'apport sodé ; il en est de même pour la calciurie et la magnésiurie.

Urines vingt-quatre heures (du 16 au 17) :

K+ = 925 mg (23 mEq)	Ca++ = 152 mg (7,6 mEq)
Na+ = 2,35 g (102,1 mEq)	Mg++ = 102 mg (8,5 mEq)

Urines vingt-quatre heures (du 19 au 20) :

K+ = 800 mg (20 mEq)	Ca++ = 120 mg (6 mEq)
Na+ = 3,24 g (141 mEq)	Mg++ = 72 mg (6 mEq)

ELECTRIQUEMENT : normo-excitabilité progressive, avec passage de la courbe du nerf sous celle du muscle.

— EN CONCLUSION : c'est un début d'état de mal épileptique survenu au décours d'une intoxication médicamenteuse, au moment de la reprise métabolique.

Il a été réalisable par la rétention sodée importante.

Le traitement par glucose + insuline + K + Ca + Mg, qui, chez un épileptique provoque des crises, a guéri ce syndrome comitial sévère.

Ces faits rejoignent nombre de constatations trouvées dans la littérature concernant l'amélioration des états de mal épileptique par le sérum glucosé.

Cette thérapeutique doit être appliquée à bon escient encore que, dans tout état de mal épileptique, l'épuisement métabolique peut être si rapide que l'apport glucidique doit être systématique, s'il est possible de l'appliquer.

Mais ici, nous avons apporté une forte dose de glucose (750 g en trois jours) et nous avons ajouté de l'insuline et du potassium, autant de médications qui, dans un état de mal épileptique en surpolarisation, auraient toute chance de l'aggraver.

C'est devant ces cas uniquement qu'il faut réaliser une telle thérapeutique. Dans les cas plus graves, il faut augmenter l'apport glucidique + insuline — potassium et utiliser des repolarisants du système nerveux.

C'est ainsi que M. BETOURNÉ (communication personnelle) a utilisé le bémégride (réactivant épileptique s'il en est) pour guérir un état de mal épileptique dramatique au huitième jour de son évolution.

Cela ne saurait étonner. En dehors de l'action stimulante du produit sur les centres cardiaques et respiratoires bulbaires, il faut tenir compte de son action repolarisante sur le tissu nerveux (COIRAULT). Or, dans ces états de mal prolongés, il y a hypoexcitabilité nerveuse. L'amélioration de l'excitabilité par ce produit épileptogène peut guérir un état de mal épileptique.

B. — CONCLUSIONS

L'évolution d'un état de mal épileptique peut être divisée en deux phases.

A) LA PREMIÈRE PHASE CORRESPOND A UNE HYPERACTIVITÉ MÉTABOLIQUE CROISSANTE et à une accélération de plus en plus grande des échanges ioniques.

Tout semble se passer comme si la première crise jouait comme un facteur d'agression particulièrement sévère, avec réponse exagérée sous forme de crises répétitives, dans le but d'éliminer l'excès de K^+ et Na^+ accumulés.

La traduction clinique est, en dehors du rythme des crises, l'hyperthermie croissante, l'azotémie, la polypnée (parfois rythme de Cheyne-Stokes), la déshydratation progressive, tous facteurs de catabolisme excessif.

La traduction biologique est :

- l'hypertonie plasmatique ;
- la baisse de la réserve alcaline et du pH sanguin ;
- l'élimination croissante de K^+ urinaire, accrue encore par les contractions musculaires incessantes (avec augmentation de l'acide lactique qui aggrave l'acidose) ;
- l'élimination de moins en moins forte de Na^+ urinaire. S'il y a sans doute perte, par voie pulmonaire et cutanée (sueurs), il y a, en fait, entrée vraisemblable de Na^+ dans les cellules, surtout au niveau des muscles ;
- l'élimination d'abord forte, puis décroissante de calcium et éventuellement de magnésium.

B) LA DEUXIÈME PHASE peut faire suite à la première ou exister d'emblée, lorsqu'il y a atteinte métabolique profonde (intoxications diverses, CO en particulier) ou intoxication par excès de produits anti-épileptiques.

Dans ce cas, nous allons être en présence de signes de dépolarisation.

— *Cliniquement* : les crises continuent à être fréquentes, mais, entre les crises, il y a de moins en moins reprise de conscience. L'évolution peut se faire vers un état comateux ou stuporeux accompagné de phénomènes paralytiques, témoins de l'épuisement du système nerveux (RISER).

Parfois, les crises cessent, laissant un état d'obnubilation prolongé, un état confusionnel, un état démentiel.

Le syndrome de dépolarisation fonctionnelle a conduit à un état lésionnel irréversible.

— *Biologiquement* : c'est un état d'acidose avec chute de la R.A. et du pH, azotémie croissante, mais non obligatoire, si l'épuisement est rapide, présence de corps cétoniques dans les urines.

Il y a hypertonie plasmatique.

L'élimination du K^+ urinaire est extrêmement importante.

Par contre, l'élimination sodée est minime. Dans ce cas :

- tantôt la natrémie est encore forte ;
- tantôt la natrémie est basse.

Tout concorde pour qu'il y ait un excès de Na^+ intra-cellulaire avec inversion du rapport K/Na .

L'élimination de Ca^{++} et Mg^{++} n'est pas parfaitement connue. Mais il est vraisemblable qu'à ce stade, l'organisme a perdu une quantité croissante de ces deux ions.

En somme, nous pouvons être en présence de deux états biologiques strictement opposés devant un état de mal épileptique persistant :

1° Un état d'hyperactivité métabolique compensée avec persistance d'une surpolarisation cellulaire : excès de K^+ par rapport à Na^+ .

2° Un état d'hyperactivité métabolique décompensée avec évolution vers une dépolarisation cellulaire et envahissement du milieu cellulaire par Na^+ .

Il est facile de comprendre que, dans ces deux cas, les indications thérapeutiques seront biologiquement différentes.

* *

II. — Les psychoses aiguës des épileptiques

La crise épileptique peut conduire à un état de mal si, comme nous l'avons dit, les échanges ioniques transmembranaires sont accélérés et non amortis par la présence de Ca^{++} et de Mg^{++} au niveau de la membrane cellulaire.

Mais suivant l'importance de la polarisation membranaire, le tableau clinique va prendre un autre aspect. Il s'agit de *psychoses aiguës* qui ont, en général, l'allure d'épisodes confusionnels, confuso-hallucinatoires, confuso-maniaques, confuso-démentiels (avec parfois syndrome korsakovien), etc. Ces données cliniques correspondent à des faits biologiques dynamiques qui s'apparentent parfaitement aux épisodes confuso-oniriques alcooliques.

Notons le travail récent de BODIN et coll. (1958) concernant 12 observations, comportant une étude électro-encéphalographique.

Nous avons surtout examiné des malades éthyliques qui, au décours d'une ou plusieurs crises épileptiques, nous sont adressés pour un état confuso-onirique. Il est donc certain que cette intrication des facteurs épilepsie + alcool n'apporte qu'une vue partielle du problème des psychoses aiguës des épileptiques.

Nous avons cependant deux observations où l'alcool est contingent et qui illustrent cette notion fondamentale : un tableau clinique identique pour deux stades biologiques opposés, notion déjà trouvée pour les états de mal épileptique.

OBSERVATION N° 1

COU... Raymond.

Syndrome confuso-onirique post-épileptique. Etat biologique et électrique de surpolarisation évoluant vers une lente dépolarisation jusqu'à la guérison.

Chez ce malade de 29 ans, éthylique de longue date, présentant des troubles du caractère avec impulsivité, troubles de la mémoire et du jugement, apparaît le 26 novembre 1954, trois jours après le début d'une infection otitique, cinq crises comitiales à répétition, sans aura, sans morsure de la langue, ni urination. Au décours, s'installe une obnubilation post-critique de cinq jours et un syndrome d'hypertension intra-crânienne (céphalées, vomissements en jet, bradycardie).

Le fond d'œil n'est pas modifié.

L'examen neurologique est négatif.

Mais l'E.E.G. montre un foyer d'ondes lentes polymorphes dans la région temporale gauche.

Le 26 mars 1955 : 4 crises comitiales généralisées se succèdent en quelques heures.

L'E.E.G. indique les mêmes anomalies.

L'artériographie carotidienne gauche est normale.

Le 9 mai 1957, il présente un état de mal épileptique qui cède sous l'influence d'un traitement associant chlorpromazine et phénobarbital sodique.

Les crises, en disparaissant, laissent un état confusionnel, puis un état d'agitation avec désorientation temporo-spatiale et zoopsies. *Sueurs abondantes, refus de boire, mâchonnement.*

L'excitabilité neuro-musculaire est très augmentée avec inversion nerf-muscle comme dans un *delirium tremens*.

Un traitement par la cortisone (150 mg) apporte le calme en 48 heures. L'excitabilité neuro-musculaire est devenue normale.

Un quatrième épisode se situe dans la nuit du 31 octobre 1957 : le malade étant depuis sa dernière sortie sous traitement anti-comitial (phénobarbital — 0,20 g pro die).

A l'entrée, on note une pâleur de la face, *des sueurs profuses*, des sensations de constriction thoracique évoluant par crises d'une dizaine de minutes.

Puis le matin à 6 h 30, deux crises épileptiques généralisées. La reprise de conscience n'a lieu que vers 14 h. Une forte obnubilation persiste jusqu'au 3 novembre.

Le 3 novembre au matin, *état confuso-onirique évident*.

Le tableau clinique s'aggrave jusqu'à 15 heures, puis s'atténue sous l'influence de 100 cm³ de S.C.T.Z. + cortisone (50 mg).

Le 4 novembre, la guérison est obtenue.

Les faits biologiques notés au cours de ce dernier épisode (3 novembre 1957) sont les suivants :

Sang :

R.A. : 41 volumes ; — urée sanguine : 0.36 ‰ ; — glycémie : 0.88 g ‰.

ΔC : — 57.

K ⁺ = 175 mg (4,48 mEq)	Ca = 92 mg (4,6 mEq)
Na ⁺ = 3,20 g (139,1 mEq)	Mg ⁺⁺ = 21 mg (1,75 mEq)

Urines des 24 heures du 3 au 4 novembre recueillies par sonde à demeure (1.100 cm³ : taux réels éliminés) :

K ⁺ = 1,05 g (26,9 mEq)	Ca ⁺⁺ = 53 mg (2,65 mEq)
Na ⁺ = 1,76 g (76,5 mEq)	Mg ⁺⁺ = 14 mg (1,16 mEq)

Nous avons un tableau correspondant à celui d'un épisode confuso-onirique en surpolarisation, avec une baisse d'élimination urinaire du potassium, compte non tenu des sueurs abondantes.

On remarque une natriurie encore satisfaisante malgré l'absence d'apport sodé depuis l'entrée.

Par rapport à un état de mal épileptique, il faut retenir la baisse de l'élimination de calcium (et du magnésium).

Les courbes d'intensité-durée sont caractéristiques : *hyperexcitabilité neuro-musculaire* très importante nous permettant de parler d'hyperpolarisation.

L'hyperexcitabilité existe aussi, au niveau des temps courts (augmentation de Ca⁺⁺ membranaire) tandis qu'il existe un crochet au niveau des temps moyens (excès de Mg⁺⁺ membranaire).

Ces constatations sont, elles aussi, différentes de celles notées dans un état de mal, ce dernier présentant une hypoexcitabilité relative au niveau des temps courts.

Les bilans biologiques pratiqués à la guérison complète du malade, s'alimentant normalement depuis quarante-huit heures (8 novembre), fournissent les résultats suivants :

	<i>Sang</i>	<i>Urines 24 h (1.800 cm³)</i>
K ⁺	170 mg (4,35 mEq)	530 mg (13,5 mEq)
Na ⁺	3,40 g (147,8 mEq)	1 g (43,4 mEq)
Ca ⁺⁺	77 mg (3,85 mEq)	28 mg (1,4 mEq)
Mg ⁺⁺	21 mg (1,85 mEq)	20 mg (1,66 mEq)

Les courbes intensité-durée montrent une hyperexcitabilité nerveuse habituelle chez ce malade, sans inversion nerf-muscle, l'excitabilité du muscle étant normale. Cette hyperexcitabilité est cependant moindre que lors de l'épisode confuso-onirique.

Il est à remarquer qu'il existe à nouveau une diminution notable du taux de tous les électrolytes urinaires, particulièrement importante pour le calcium. On pourrait, devant une hypocalcémie (3,85 mEq) et une hypocalciurie (1,4 mEq), parler de tétanie chronique. Or, cliniquement, jamais ce malade n'a eu un signe quelconque

en faveur de ce diagnostic et, électriquement, il n'a pas de courbes de spasmothilie. Nous pensons plus volontiers qu'il existe une rétention calcique (et magnésienne d'ailleurs) augmentant la polarisation membranaire, accentuant l'hyperexcitabilité jusqu'à la prochaine crise.

— EN CONCLUSION : malgré la notion d'un éthylysme certain, il s'agit avant tout d'un épileptique dont la cause étiologique n'a pu être précisée. Les faits dominants sont :

1° L'existence de crises épileptiques subintrantes. Malgré ces crises, l'hyperactivité neuronique persiste (maintien d'une hyperexcitabilité). La dépolarisation membranaire et la décharge ionique $K - Na$ ne sont pas suffisantes.

2° L'absence de dépolarisation membranaire suffisante (pas de fuite calcique et magnésienne) conduit à un état confuso-onirique, *mode de dépolarisation*, non plus par décharges brutales de type épileptique, *mais progressive et lente*.

C'est un tableau analogue à celui du délirium tremens dans sa première phase d'installation, guérissant comme lui par la cortisone.

OBSERVATION N° 2

JEZ... André.

Syndromè confuso-onirique post-épileptique.

Etat biologique et électrique de dépolarisation, puis de surpolarisation. Etat hypomaniacal temporaire.

C'est un malade de 29 ans suivi depuis quatre ans dans le service. Son histoire clinique commence en 1949 : à la suite d'une chute, il présente une perte de connaissance de dix minutes. Les premières crises épileptiques, rares, apparaissent au décours.

En 1953, il est blessé sur le front de Corée au niveau de la région temporale droite. Par la suite, les crises comitiales généralisées sont plus fréquentes, sans aura, sans morsure de la langue, sans émission d'urine. Elles surviennent de façon irrégulière et sont aggravées par les ivresses fréquentes. Ce malade est d'ailleurs peu conscient de son état et insensible à toute remarque. Entre ses crises, il présente de gros troubles du comportement, accompagnés d'accès de violence clastique.

Les tracés E.E.G. montrent des anomalies tout au long de l'enregistrement (ondes lentes monomorphes, prédominantes dans les régions antérieures et sensiblement symétriques).

1) Le 1^{er} décembre 1957 : deux crises comitiales survenues sur la voie publique entraînent une nouvelle hospitalisation.

Traitement immédiat : chlorpromazine, prométhazine, polyvitaminothérapie.

On ne peut faire d'exams biologiques, mais on note sur les courbes intensité-durée :

— une *hypoexcitabilité nerveuse importante* ;

— une *hyperexcitabilité musculaire*.

Ces constatations ne sont pas celles habituellement rencontrées chez un épileptique, dont la baisse d'excitabilité post-critique n'est jamais aussi marquée. Elles entrent dans le cadre de ces courbes rencontrées dans le delirium tremens.

2) De fait, après vingt-quatre heures d'accalmie, ce malade présente dans la nuit du 3 au 4 décembre 1957 *un état confuso-onirique majeur, mais sans sueurs, avec soif*, mouvements de succion, de mâchonnement, grasping.

EXAMENS BIOLOGIQUES :

Sang (4 décembre 1957) :

$$\Delta C = -58$$

$$K+ = 170 \text{ mg (4,35 mEq)} \quad Ca = 95 \text{ mg (4,75 mEq)}$$

$$Na+ = 3,35 \text{ g (145,6 mEq)} \quad Mg++ = 34 \text{ mg (2,83 mEq)}$$

Urines du 4 au 5 décembre, exprimées en mg ‰ (la totalité des urines n'ayant pu être recueillies) :

$$K+ = 1,730 \text{ mg (44,35 mEq)} \quad Ca++ = 126 \text{ mg (6,3 mEq)}$$

$$Na+ = 2,400 \text{ mg (104,3 mEq)} \quad Mg++ = 39 \text{ mg (3,35 mEq)}$$

3) Malgré un traitement neuroleptique + glucose + potassium, l'état confusional persiste, mais, au lieu d'une soif intense, on constate l'apparition de *sueurs et d'une dipsophobie*. Tout semble se passer comme si ce malade passait d'un état confuso-onirique avec dépolarisation au même état avec surpolarisation.

En effet :

a) L'excitabilité neuro-musculaire a évolué vers un état d'hyperexcitabilité croissante, l'inversion neuro-musculaire persistant.

b) Les signes biologiques vont de pair :

Sang (le 6 décembre 1957) :

$$\Delta C = -54$$

$$K+ = 160 \text{ mg (4,1 mEq)} \quad Ca = 90 \text{ mg (4,5 mEq)}$$

$$Na+ = 2,85 \text{ g (123,9 mEq)} \quad Mg++ = 25 \text{ mg (2,08 mEq)}$$

Urines du 6 au 7 décembre 1957 (non totalement recueillies) :

$$K+ = 750 \text{ mg (19,23 mEq)} \quad Ca++ = 122 \text{ mg (6,1 mEq)}$$

$$Na+ = 1,20 \text{ g (52,1 mEq)} \quad Mg++ = 30 \text{ mg (2,5 mEq)}$$

4) Après des fluctuations diverses, le malade évolue vers la guérison précédée d'un *état hypomaniaque atypique*.

On note le 10 décembre 1957 :

a) une excitabilité neuro-musculaire moindre que précédemment, l'inversion nerf-muscle persistant. Il existe cependant une hypoexcitabilité relative au niveau des temps courts ;

b) des variations ioniques, correspondant à une diminution de l'état de surpolarisation.

Sang :

$$\Delta C = -56$$

$$K+ = 160 \text{ mg (4,1 mEq)} \quad Ca = 95 \text{ mg (4,75 mEq)}$$

$$Na+ = 3,25 \text{ g (141,3 mEq)} \quad Mg++ = 20 \text{ mg (1,66 mEq)}$$

Urines de vingt-quatre heures (1.800 cm³) :

K+ = 1,73 g (44,35 mEq)	Ca++ = 356 mg (17,8 mEq)
Na+ = 5,40 g (234,7 mEq)	Mg++ = 148 mg (12,3 mEq)

On remarque que l'hypoexcitabilité relative des temps courts coïncide avec une fuite importante de calcium. L'accélération des échanges liée à la perte du potentiel membranaire conduit d'ailleurs à une forte élimination sodée, alors que la kaliurie reste normale (hyperexcitabilité au niveau des temps longs). Il est curieux de remarquer que cette accélération des échanges n'a pas entraîné de crise épileptique (malgré la fuite calcique) mais un *état hypomaniaque*, nouveau type de dépolarisation.

— EN CONCLUSION : c'est une observation qui, malgré sa complexité, est instructive, car elle nous révèle trois types possibles d'une évolution clinique post-épileptique :

- un état confuso-onirique avec syndrome de dépolarisation ;
- un état confuso-onirique avec syndrome de surpolarisation ;
- un état hypomaniaque en fin d'évolution.

Les deux crises épileptiques ont provoqué un syndrome de dépolarisation qui a dépassé son but. Un état confusionnel s'installe. Secondairement, une repolarisation (puis une surpolarisation membranaire) ne provoque pas de crise épileptique, mais laisse persister un état confuso-onirique. Enfin, une dépolarisation progressive conduit par un série d'échanges rapides, sans décharge brutale, à un état hypomaniaque (diminution croissante du potentiel de repos membranaire avec élimination calcique).

Ainsi, ces troubles psychotiques aigus réalisent un *état de mal épileptique dégradé*.

BOUDIN parle avec prudence de « crise prolongée », mais, en dehors du fait qu'il s'agit pour nos malades, épileptiques évidents, d'un état psychotique aigu au décours d'une crise (ou d'emblée sans crise préalable récente, comme dans certaines observations de BOUDIN et coll.), il n'y a pas de différence sur le plan biologique et électrique avec les autres états psychotiques aigus du même ordre (2).

(2) Il est à remarquer que certains signes de ces états confuso-oniriques ou confuso-hallucinatoires sont également ceux que l'on constate dans l'épilepsie psychomotrice (mouvements de mâchonnement, de succion, manifestations de peur, de fuite) et plus nettement encore dans l'*état de mal temporal* (GASTAUT), le syndrome intercritique de certaines épilepsies rhinencéphaliques, caractérisé par la prédominance des hallucinations et de l'agitation (confusion onirique, confusion agitée...).

Or dans l'importante étude de BOUDIN et coll., il existe, sur l'E.E.G., des anomalies temporales dans dix cas sur douze.

De plus, dans l'évolution des états confusionnels vers un syndrome de Korsakoff (une observation de BOUDIN, Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957), l'atteinte fonc-

Un syndrome confuso-onirique a toujours un ensemble biologique grossièrement identique quelle que soit l'étiologie.

Mais ce syndrome clinique a deux faces :

1) Un état de dépolarisation avec fuite de K^+ et rétention croissante de Na^+ .

2) Un état de surpolarisation avec fuite de Na^+ et rétention de K^+ .

Les variations plus ou moins grandes de taux de Ca^{++} et Mg^{++} entraînent des variations plus ou moins grandes de la polarisation membranaire, retentissent sur l'état cellulaire et correspondent à des caractéristiques cliniques secondaires :

— à l'*hyperpolarisation membranaire* semblent correspondre des états plus confusionnels (voire même confuso-stuporeux) qu'oniriques, voire même à des états d'allure paranoïde ou schizophrénique ;

— à la *dépolarisation membranaire* (pourvu qu'elle soit progressive) correspondent des états plutôt confuso-maniaques ou délirants (3).

tionnelle, puis anatomique, siège souvent au niveau de la corne d'Ammon et des liaisons thalamo-ammoniques (DE AJURIAGUERRA).

Mais tous ces faits ne veulent pas dire qu'il faut une épilepsie temporale pour avoir des épisodes psychotiques aigus. En effet, chez nos deux malades, il s'agissait d'épilepsie généralisée.

Comme l'écrit BOUDIN, « on ne peut donc affirmer que les phénomènes hallucinatoires, l'onirisme et l'agitation soient l'apanage des épilepsies à expression temporale ».

Mais, sachant que les formations rhinencéphaliques pararhinales possèdent un seuil d'excitation très bas — chez notre premier malade ne présentant que des crises généralisées, l'E.E.G. montrait des altérations électriques temporales — il est plausible de croire que les décharges épileptiques généralisées puissent embraser ces formations, les placer dans un état de polarisation neuronique anormal et entretenir un état confusionnel, confuso-onirique, confuso-agité, dans une intrication fonctionnelle rhinencéphalo-mésodiencephalique. Au lieu d'une dépolarisation brutale dans une crise franche, c'est une suite de réactions oscillantes anarchiques, sans retour à un état de polarisation moyenne.

(3) N.B. — Rappelons l'observation de Cl. POTTIER, HIMMELFARB-COBUT et Y. BLANC (*Ann. Méd. Psych.*, mars 1957, T. I, n° 3, p. 530), concernant une évolution schizophrénique d'une manie chronique consécutive à une épilepsie convulsive. Il s'agissait d'une succession de phases : d'abord syndrome hystéro-épileptique dans l'enfance, puis un état maniaque brutal après trois crises convulsives à l'adolescence, enfin un état schizophrénique à l'âge adulte.

Au cours de l'état maniaque, le tracé E.E.G. était très altéré, de type grand mal. Par la suite, plus de crises épileptiques ! Tout semble s'être passé comme si le système neuronique pathologique après une dépolarisation prolongée au cours de l'état maniaque, ne pouvait plus se surpolariser et se dépolariser en décharges brutales, indépendamment peut-être d'un état d'asynchronisme fonctionnel rhinencéphalo-réticulaire.

Ces faits rejoignent les constatations de nombreux auteurs (DELAY et VERDEAUX, MICHAUX et coll.) concernant les relations schizophrénie-épilepsie.

On conçoit que, sans traitement, l'évolution vers un état de dépolari-
sation pourra conduire à un syndrome fonctionnel neuronique
grave (syndrome de Korsakoff, par exemple : observation n° 1 de
BOUDIN), puis à un état lésionnel (démence épileptique).

Il est nécessaire de comprendre que ces états biologiques opposés
demanderont des traitements très différents.

Ces constatations expliquent parfaitement (alors que nombre d'au-
teurs s'étonnent) que :

1° *Un état confusionnel puisse guérir par la sismothérapie.*

Un état de surpolarisation évoluera, en effet, vers une dépolari-
sation rapide grâce à l'électro-choc. Cette thérapeutique a d'ailleurs
été préconisée dans les états de mal épileptique : guérir l'épilepsie
par une crise convulsive provoquée est un fait paradoxal si l'on
n'admet pas les données précédentes.

De même, c'est l'explication plausible de cette amélioration obte-
nue par la sismothérapie, d'accès confuso-oniriques répétés chez une
épileptique, signalée par L. MICHAUX, A. BUGE et J. LEBOURGES.

En effet, tout semblait se passer chez cette malade comme si
l'impossibilité de faire des crises épileptiques (pas de dépolari-
sation brutale) l'entraînait vers un état confuso-onirique (dépolari-
sations insuffisantes) qu'un électro-choc stoppait (par la création d'une dépo-
larisation brutale qu'aurait réalisée une crise épileptique spontanée
suffisamment efficace).

2° *Un état confusionnel puisse survenir après sismothérapie pro-
longée.*

En effet, celle-ci a créé un état de dépolari-
sation sans possibilité de repolarisation. Il est bien certain que la seule façon d'améliorer
le malade, c'est de lui apporter des substances repolarisantes (glu-
cose, insuline, potassium, bémégride, chlorpromazine, etc.).

Ainsi pouvons-nous remarquer que ces psychoses aiguës post-épi-
leptiques pourront être tantôt traitées par électro-chocs, tantôt par
neuroleptiques, mais il faudra comprendre le moment exact d'agir
efficacement.

* *

BIBLIOGRAPHIE

AGOSTINI (L.) et BALLARDINI (G.). — Contribution à la connaissance des rapports
entre schizophrénie et psychoses épileptiques. (*Riv. di Neurol.*, 1954, 24 :
951-979.)

ALAJOUANINE (T.). — Bases physiopathologiques de l'épilepsie. (Paris, Masson
édit., 1958, 1 vol.)

- AMYOT (R.) et VASQUEZ (G.). — Tétanie et Epilepsie. (*Presse Méd.*, 1954, 62 : 362.)
- ANDREA (F.) et URAS (A.). — Le comportement de l'élimination des 17-cétostéroïdes urinaires chez le chien prédisposé à l'épilepsie d'Amantéa. (*Acta Neurol.*, 1953, 8 : 725.)
- Epilepsie et glandes endocrines. Effets de l'administration d'extraits post-hypophysaires à hautes doses sur la prédisposition des chiens à l'épilepsie par des excitations afférentes d'Amantéa. (*Acta Neurol.*, 1953, 8 : 830.)
- ASUAD (J.). — Troubles neurovégétatifs et humoraux dans l'épilepsie expérimentale. (*Presse Méd.*, 1940, 48 : 882-886.)
- BIGWOOD (E.J.). — L'équilibre physico-chimique du sang dans l'épilepsie. L'ion calcium. (*J. de Physiol. et de Path. Comp.*, 1924, p. 70.)
- BLEULER (M.) et HESS (R.). — Endokrinologische Psychiatrie. (Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1954, 1 vol., pp. 362-371.)
- BORNSTEIN (M.B.). — Presence and action of acetylcholine in experimental brain trauma. (*J. Neurophysiol.*, 1946, 9 : 349-366.)
- BOUDIN (G.), LAURAS (A.), MASSON (Mlle S.). — Les psychoses aiguës des épileptiques. Etude électroclinique de 12 observations. (*Sem. Hôp. Paris*, 1958, 34 : 1.231-1.256.)
- Syndrome de Korsakoff chez une éthylique, manifestation dominante d'un épisode psychique paroxystique et transitoire de nature épileptique. (*B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1957, 73 : 198-201.)
- BRENNER (C.), MERRITT (H.H.). — Effect of certain choline derivatives on electrical activity of cortex. (*Arch. Neurol et Psychiat.*, 1942, 48 : 383-395.)
- BURNELL (J.M.), SCRIBNER (B.H.). — La kaliémie comme indice des besoins en potassium. (*J.A.M.A.*, Chicago, 1957, 164 : 959-962.)
- BUSCAINO (V.M.). — Epilepsie et Epilepsies. (*Scientia Med. Italica*, 1956, n° 1, 5.)
- BUSCAINO (V.M.) et BALBI (R.). — Fenomeni umorali nelle principali sindromi nevrosiche Loro significato. Il nevrosi dal punto di vista medico. (*Acta Neurol.*, 1952, 7 : 401-442.)
- CANALI (G.), GRISONI (R.). — The action of serotonin injected intra venously on the epileptic pattern of the E.E.G. in man. (*Psychotropic Drugs*, pp. 289-291. Elsevier Publish Cie, 1957.)
- CARA (M.). — Syndrome d'insuffisance respiratoire. Conférences d'Agressologie. (Amiens, Imp. Yvert et Cie, mai 1958, p. 73.)
- CASTAIGNE (P.), HOUDART (R.) et BUGE (A.). — Epilepsie localisée, révélatrice d'une acidose diabétique. (*B. M. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1952, 68 : 782-786.)
- CHAVANY (J.A.), LOBEL (G.) et HAGENNULLER (D.). — Considérations sur l'épilepsie réflexe. (*Presse Méd.*, 1955, 63 : 230.)
- CHAVANY (J.A.). — Epilepsie. (Paris, Masson édit., 1958, 1 vol.)
- CHAVANY (J.A.) et BERNARD-WEIL (E.). — Les modifications physico-chimiques des humeurs dans l'épilepsie. (*Presse Méd.*, 1957, 65 : 427-479.)

- Les données endocriniennes et la biochimie cérébrale dans l'épilepsie. (*Presse Méd.*, 1957, 65 : 576-578.)
- CHRISTOFFEL (H.). — Grippe und Epilepsie. (*Zeit. f. Neurol.*, 107 ; — in *Deut. Med. Woch.*, 1928, p. 413.)
- COIRAULT (R.). — Perturbations ioniques et métaboliques au cours du Sakel. (*Rapport au Congrès de Zurich*, 1957.)
- Etats confusionnels post-opératoires (P.175). Anxiété. Insomnie. Fatigue (p. 45). (*Conférences d'Aggressologie*, Amiens, Imp. Yvert et Cie, mai 1958.)
- Réunion sur la fatigue. (*Soc. Méd. Militaire*, 22 mai 1958.)
- Données nouvelles sur l'épilepsie. (*Conférence* du 21 mai 1958. Laboratoires Ciba, Service de Documentation et d'Etudes cliniques [non publiée].)
- COIRAULT (R.), CHAMBON (P.) et GIRARD (V.). — Les crises excito-motrices en milieu militaire. (*Rev. du Corps de Santé Militaire*, 1956, XII : 445-471.)
- COIRAULT (R.) et LABORIT (H.). — Le delirium tremens. (Paris, Masson édit., 1956.)
- COLFER (H.F.). — Studies on relationship between electrolytes of cerebral cortex and mechanism of convulsions. (*Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1947, 26 : 98-117.)
- COLFER (H.F.), ESSEX (H.E.). — Distribution of total electrolytes K and Na in cerebral cortex in relation to experimental convulsions. (*Am. J. Physiol.*, 1947, 150 : 27-36.)
- DAVENPORT (V.D.). — Relation between brain and plasma electrolytes and electroshock seizure thresholds in adrenalectomized rats. (*Am. J. Physiol.*, 1949, 156 : 322-327.)
- DAWSON (R.M.C.) et RICHTER (D.). — Effect of stimulation on phosphate ester of brain. (*Am. J. Physiol.*, 1950, 160 : 203-211.)
- DAVIS (P.W.), GRENNELL (R.G.), BRONK (D.W.), cité par STONE (W.E.). — In *Neurochemistry*, 1955, p. 500.
- DELAY (J.), DENIKER (P.), BARANDE (R.). — Le suicide des épileptiques. (*Encéphale*, 1957, 46 : 401-436.)
- DICKENS (F.). — The toxic effect of oxygen on nervous tissue. (*Neurochemistry*, Springfield, Ill., C.C. Thomas edit., 1955, chap. xxii, pp. 631-647.)
- DREYFUS-BRISAC (C.) et MISES (R.). — Etude E.E.G. de 28 Addisoniens. (*Rev. Neurol.*, 1952, 87 : 468-470.)
- ELLIOTT (K.A.C.). — Biochemical actions of toxic substances on the nervous system. (*Proc. A. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 1953, 32 : 422-431.)
- Chemical studies in relation to convulsive conditions. (*Neurochemistry*, Springfield, Ill., C.C. Thomas edit., 1955, chap. xxiv, pp. 667-695.)
- ELLIOTT (K.A.C.) and PENFIELD (W.). — Respiration and glycolysis of focal epileptogenic human brain tissue. (*J. Neurophysiol.*, 1948, II : 485-490.)
- FOLLIN (S.). — Epilepsies et psychoses discordantes. (*Thèse Médecine*, Paris, 1941, n° 354.)

- FORSTER (F.M.). — Action of acetylcholine on motor cortex : correlation of effect of acetylcholine and epilepsy. (*Arch. Neurol. and Psychiat.*, 1945, 54 : 391-394.)
- FREEDMAN (A.M.), BALES (P.D.), WILLIS (A.), HIMWICH (H.E.). — Experimental production of electrical major convulsive patterns. (*Am. J. Physiol.*, 1949, 156 : 117-124.)
- FRISCH (F.). — Das Serumeiweiss bild als führendes. Prinzip therapeutischer versuche bei epilepsie. (*Wien. Klin. Woch.*, 1928, p. 838.)
- GASTAUT (H.). — Colloque de Marseille (1954) sur les problèmes d'anatomie normale et pathologique posés par les décharges épileptiques. (*Acta Med. Belgica*, Bruxelles, 1955.)
- La syncope nocturne des hypervagotoniques, sa différenciation d'avec l'épilepsie morphéique. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1957, 115 : 152 [T. 2].)
- GASTAUT (H.) et GASTAUT (Y.). — Etude électroclinique des convulsions anoxiques de l'enfant. (*Soc. d'E.E.G. de Langue Française*, décembre 1957.)
- GASTAUT (H.), MORIN (G.) et LESÈVRE (N.). — Etude du comportement des épileptiques psychomoteurs dans l'intervalle de leurs crises. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113 : 1-27 [T. I].)
- GELLHORN (E.), HEYMANS (C.). — Differential action of anoxia, asphyxia and carbon dioxide, on normal and convulsive potentials. (*J. Neurophysiol.*, 1948, 11 : 261-273.)
- GERSHOFF (S.N.), NEWELL (G.W.) and STONE (W.E.). — Chemical studies of brain in dogs with « running fits ». (*Arch. Biochem.*, 1949, 21 : 74-76.)
- GLASER (G.H.), KORNFELD (D.S.), KNIGHT Jr (R.P.). — Intravenous hydrocortisone, corticotropin and E.E.G. (*Arch. Neurol. and Psychiat.*, 1955, 73 : 338.)
- GOMEZ HURTADO (A.). — A propos de 2 cas d'épilepsie dite essentielle avec maladie de Basedow. (*Thèse Médecine*, Paris, 1940, n° 457.)
- GREVILLE (G.D.) and JONES (T.S.G.). — Studies of water metabolism in essential epilepsy, water balance, water content of blood. (*J. Ment. Sc.*, 1940, 86 : 195-229.)
- GUIRAUD (P.) et MALLET (J.). — A propos d'un état stuporeux prolongé survenu chez un épileptique et de sa disparition par électro-choc. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1948, 106 : 202 [T. 1].)
- GURDJIAN (E.S.), WEBSTER (J.E.) and STONE (W.E.). — Cerebral constituents in relation blood gases. (*Am. J. Physiol.*, 1949, 156 : 149-157.)
- HAMMERSTEIN (F.J.), SMITH (W.O.). — Carence symptomatique de magnésium chez l'homme. (*New England J. Med.*, Boston, 1957, 256 : 897-899.)
- HEUYER (G.), LEBOVICI (S.), DIATKINE (R.) et OUDART (Mlle A.). — A propos de la recherche de comitialité dans les différentes formes cliniques de terreur nocturne chez l'enfant. (*Rev. de Neuropsych. Inf. et Hyg. Ment.*, novembre-décembre 1954.)

- HIRSCHFELDER (A.D.), HANRY (V.G.). — Variations in magnesium and potassium associated with essential epilepsy. (*Arch. Neurol. and Psychiat.*, 1938, 40 : 66.)
- JASPER (H.), ERICKSON (T.S.). — Cerebral blood flow and pH in excessive cortical discharge induced by metrazol and electrical stimulation. (*J. Neurophysiol.*, 1941, 4 : 333-347.)
- KLEIN (J.R.) et OLSEN (N.S.). — Effect of convulsive activity upon concentration of brain glucose, glycogène, lactate and phosphates. (*J. Biol. Chem.*, 1947, 167 : 747-756.)
- KRAPF (E.E.). — On the pathogenesis of epileptic and hysterical seizures. (*Bull. Wld. Health. Org.*, 1957, 16 : 749-762.)
- LABADIE (M.P.). — Le métabolisme du K et ses troubles. (*Rev. du Praticien*, 1955, 5 : 2212-2221.)
- LAFON (R.), PAGES (P.), LABAUGE (R.), PAGES (A.). — Guérison d'un état de mal épileptique gravissime par hibernation. (*Bull. Soc. Sc. Méd. Biol. de Montpellier*, séance du 18 décembre 1953.)
- LAUNAY (C.), VERLIAC et PRINGUET (Mme). — Crises convulsives du nourrisson et hypocalcémie. (*Bull. Soc. Pédiatrie*, séance du 21 décembre 1954.)
- LAVITOLA (G.), cité par CHAVANY (J.A.) et BERNARD-WEIL (E.). — Référence citée.
- LAVITOLA (G.) et GIANNETASIO (G.). — Altération du biorythme d'élimination des 17-cétostéroïdes chez les épileptiques. (*Acta Neurol.*, 1952, 7, 226.)
- LAVITRY (S.). — Contribution expérimentale à la pathogénie de l'épilepsie. (*Thèse Médecine*, Toulouse, 1947.)
- LEMPERIERE (Mlle T.). — L'état mental intercritique dans la comitialité. Etude clinique et psychométrique. (*Thèse Médecine*, Paris, 1953, n° 491.)
- LICHTWITZ (A.), PARLIER (R.), HIOCO (D.), DELAVILLE (M.) et YONGER. — Le diabète hydro-natro-potassique, complication du diabète sucré. (*Sem. Hôp. Paris*, 1952, 28 : 39-45.)
- Mc QUARRIE (I.). — Epilepsie chez les enfants. (*Am. J. Dis. Child.*, 1929, 38 : 451.)
- Mc QUARRIE (I.), cité par STONE (W.E.). — In *Neurochemistry*, 1955, chap. xviii, p. 505.
- MAILLARD et BRUNE. — Grippe et épilepsie. (*Presse Méd.*, 1919, p. 71.)
- MARCHAND (L.) et ABELY (X.). — Confusion mentale agitée post-épileptique ayant revêtu la forme de délire aigu azotémique. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1952, 110 : 693 [T. 2].)
- MARCHAND (L.) et AJURIAGUERRA (J. DE). — Les épilepsies végétatives. (*Paris Méd.*, 1946, 36 : 243-248.)
- Epilepsies. (Paris, Desclée de Brouwer édit., 1949, 1 vol.)
- MARCHAND (L.), BRISSOT (M.). — Epilepsie convulsive et psychomotrice. Suspension des accidents sous l'influence d'états affectifs. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1956, 114 : 450 [T. 2].)

- MARIANI (E.), ATTILI (M.L. d'), BONOMOLO (A.). — Su alcune modificazioni biochimiche in epilettici prima e dopo iperpnea. (*Riv. di Neurol.*, 1957, 27 : 318-331.)
- MARTIN (P.). — Auras et automatismes temporaux. Psychophysiopathologie. (*Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29 : 3042.)
- MICHAUX (L.). — Manifestations psychiatriques temporaires survenant chez les épileptiques en dehors des crises. (*Presse Méd.*, 1956, 64 : 2069.)
- MICHAUX (L.), BUGE (A.), LEBOURGES (J.). — Accès confuso-oniriques répétés chez une épileptique. Déclenchement des accès après crises convulsives spontanées. Action favorable de la sismothérapie. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113 : 873-879 [T. 2].)
- MICHAUX (L.), ESCOUROLLE (R.), WIDLOCHER (D.) et SAULNIER (M.). — Epilepsie temporale, séquelle d'encéphalopathie infantile. Etat obtusifonnel quasi schizophrénique. Intercurrence de phases oniriques et de phases obsessionnelles. Rémissions exclusivement sismothérapiques. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1955, 113 : 266-272 [T. 1].)
- MICHAUX (L.) et TISON (M.). — Etat confuso-onirique prolongé chez une épileptique guérie par électro-choc. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1943, 101 : 103 [T. 2].)
- MIGLIO (G.) et ZAMPORI (O.). — Considérations pathogéniques sur l'hypoglycémie par hyperinsulinisme, l'épilepsie et le déficit mental. (*Il Cervello*, 1957, 33 : 373-384.)
- MIGNOT (H.) et LEMPERIÈRE (T.). — Les épisodes psychopathiques aigus des épileptiques. (*Encyclop. Méd. Chir. Psychiatrie*, T. I, 37.250, A 20.)
- MONMAYOU, ARNE et MALINEAU. — Sur un état de mal comitial avec hypertension artérielle au cours d'un traitement par la phénylbutazone. (*J. Méd. Bordeaux et du S.O.*, 1957, 134 : 230-231.)
- MORUZZI (G.). — The physiologic mechanisms of the epileptic discharge. (*Acta Psychol. Neurol. Scand.*, 1952, 27 : 317-328.)
- NACHMANSON (D.) and MACHADO (A.L.). — Formation of acetylcholine. New enzyme : « choline acetylase ». (*J. Neurophysiol.*, 1943, 6 : 397-403.)
- NEWELL (G.W.), GERSHOFF (S.N.), FUNG (F.H.) and ELVEHJEM (C.A.). — Effect of administering agenzized amino acids and wheat gluten to dogs. (*Am. J. Physiol.*, 1948, 152 : 637-644.)
- NOBLE DE MELO (A.L.). — Somnambulisme épileptique. (*Riv. di Neuropsicho.* Lima, 1953, 16 : 272-285.)
- OLSEN (N.S.) et KLEIN (J.R.). — Effect of convulsive activity of brain upon its carbohydrate metabolism. (*Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.*, 1947, 26 : 118-130.)
- PARIANTE (F.), SERRA (C.) et LAMBIASE (M.). — Corrélations biologiques et clinico-encéphalographiques dans les syndromes névrotiques. (*Quaterni di Acta Neurol.*, n° 11 ; — *Acta Neurol.*, Naples, 1957.)

- PASSOUANT (P.), MINVIELLE (J.), CADILHAC (J.). — Facilitation épileptique par la réserpine. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1957, 115 : 556 [T. 2].)
- PASOLINI (F.). — Epilepsie et glandes endocrines, chap. III, p. 749 ; chap. IV, p. 751. (*Acta Neurol.*, 1952, 7.)
- PENFIELD (W.P.) and ERICKSON (T.C.). — Epilepsy and cerebral localization. (Springfield, Ill., C.C. Thomas edit., 1941.)
- PERNOT (C.). — L'épilepsie chez les cardiaques. (Paris, Masson édit., 1957, 1 vol.)
- PERROT (R.M.), LE BORGNE (Y.), MOREAU-GAUDRY (G.). — Crises comitiales en fin de cure de sommeil. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1956, 114 : 673 [T. 2].)
- PLATANA (S.), GATTUSO (R.). — Richerche elettroencefalografiche in epilettici trattati con serotonina. (*Acta Neurol.*, 1957, 12 : 167-168.)
- POLONI (A.). — In Psychotropic drugs, p. 436. (Amsterdam, Elsevier Publish Cie, 1957.)
- POPE (A.), MORRIS (A.A.), JASPER (H.), ELLIOTT (K.A.C.) and PENFIELD (W.), cités par ELLIOTT (K.A.C.). — In Neurochemistry, 1955, p. 679.
- POTTIER (C.), HIMMELFARB-COBUT (L.) et BLANC (Y.). — Evolution schizophrénique d'une manie chronique consécutive à une épilepsie convulsive. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1957, 515-530 [T. 1].)
- RADERMECKER (J.). — Les convulsions hyperthermiques chez l'enfant. (*Acta Neurol. and Psychiat. Belgica*, 1958.)
- REINER (L.), MISANI (F.), WEISS (P.). — Studies on nitrogen, trichloride treated prolamines ; suppression of development of convulsions with methionine. (*Arch. Biochem.*, 1950, 25 : 447-449.)
- RICHTER (D.) and CROSSLAND (J.). — Variation in acetylcholine content of brain with physiological state. (*Am. J. Physiol.*, 1949, 159 : 247-255.)
- RISER, ARLET, DARDENNE. — Epilepsie par hypoglycémie paroxystique spontanée et à l'effort. (*B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, n° 24-25, pp. 415-417.)
- ROGER (H.). — Cœur et cerveau. Hémiplegies, épilepsie, troubles psychiques et cardiaques. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1953, III : 602-628.)
- RONDEPIERRE (J.) et VIE (J.). — Essais de traitement de l'épilepsie par électrochoc. (*Rev. Neurol.*, 1942, 74 : 329.)
- SCHMIDT (C.F.), KETY (S.S.), PENNES (H.H.). — Gaseous metabolism of brain of monkey. (*Am. J. Physiol.*, 1945, 143 : 33-52.)
- SCHOTT (B.), COURJON (J.), FOURNET (A.). — Crise convulsive après cure de sommeil. « Epilepsie de sevrage. » (*J. Méd. de Lyon*, 1957, 38 : 299-315.)
- SALYROSAS (F.). — Influence de l'état de veille et de sommeil sur les crises épileptiques. (*Ann. Méd. Psychol.*, 1957, 115 : 706 [T. 2].)
- SERRAC (C.). — Le mécanisme d'action de la stimulation lumineuse intermittente. 1 vol. 136 p. (*Quaderni di Acta Neurologica*, XIII ; — *Acta Neurol.*, Naples, 1957.)

- STONE (W.E.), WEBSTER (J.E.), GURDJIAN (E.S.). — Chemical changes in cerebral cortex associated with convulsive activity. (*J. Neurophysiol.*, 1945, 8 : 233-240.)
- STUBBE TEGLBJAERG (H.P.). — Investigations sur l'épilepsie et le métabolisme de l'eau. (*Acta Psych. and Neurol.*, 1936, suppl. n° 9.)
- Le fonctionnement du système diencephalo-hypophyso-surrénalien peut-il expliquer la pathogénie de l'épilepsie ? (*IV^e Congrès Internat. de Neurol. de Paris*, 1951, 2, 129.)
- TEMPLE FAY. — L'effet thérapeutique de la déshydratation chez les patients épileptiques. (*Arch. Neurol. and Psychiat.*, 1930, 23 : 930.)
- TOWER (D.B.) and ELLIOTT (K.A.C.). — Activity of acetylcholine system in human epileptogenic focus. (*J. Appl. Physiol.*, 1952, 4 : 669-676.)
- TOWER (D.B.), Mc EACHERN (D.). — Acetylcholine and neuronal activity acetylcholine and cholinesterase activity in cerebro spinal fluid of patients with epilepsy. (*Canad. J. Res.*, 1949, 27 : 120-131.)
- UNGHER (J.), STOICA (I.) et STAVRICA (R.). — Provocation réflexe des manifestations épileptiformes. (*Rev. des Sc. Méd. Acad. Rep. Pop. Roumaine*, 1954, 2 : 122-129.)
- WACKENHEIM (A.). — Contribution à l'étude E.E.G. des syndromes endocriniens. (*Thèse Médecine*, Strasbourg, 1955, n° 28.)
- WAELSCH (H.). — Metabolism of glutamic acid and glutamine. (Neurochemistry. Springfield, Ill., C.C. Thomas edit., 1955, chap. VIII, pp. 173-203.)
- WEISSLER (A.M.), WARREN (J.V.), ESTES (H. Jr.), Mc INTOSH (H.D.), LEONARD (J.J.). — Vaso depressor syncope. Factors influencing cardiac output. (*Circulation*, 1957, 15 : 875.)
- WOLINETZ (E.). — Petites cliniques de la presse médicale. (*Presse Méd.*, 1953, 61 : 667.)
- WOODBURY (D.M.), cité par STONE (W.E.). — In Neurochemistry. Springfield, Ill., C.C. Thomas edit., 1955, chap. XVIII, p. 505.)
- WOODBURY (D.M.). — Effect of hormones on brain excitability and electrolytes. (*Recent Progr. Hormone Res.*, 1954, 10 : 65-104.)
-

La thérapeutique de l'épilepsie

Si depuis près d'un siècle, nous sommes arrivés à diminuer la fréquence des crises chez un épileptique par certaines drogues, dont le nombre augmente progressivement, nous connaissons malheureusement très mal le rôle qu'elles exercent au niveau de la cellule nerveuse. Leur prescription demeure encore très empirique.

Nous allons essayer, à la lumière des récentes données de la neurochimie et à partir du schéma que nous avons construit sur le métabolisme de la cellule épileptique, d'ordonner les différentes thérapeutiques actuellement utilisées dans la comitialité.

D'après ce que nous avons écrit précédemment, nous pensons qu'il existe deux grands groupes de traitements : ceux ayant une incidence métabolique et ceux ayant une incidence ionique. Cet essai de classification n'a d'ailleurs que la valeur d'un schéma, puisqu'un traitement tendant à freiner les métabolismes entraîne nécessairement une modification dans la répartition des électrolytes.

Contrairement à l'ordonnance de ce travail qui a étudié dans l'ordre, troubles ioniques et troubles métaboliques, nous inversons les facteurs, n'ayant pas eu le but de reprendre l'étude pharmacologique des substances à action métabolique, ayant, à la suite de nos recherches, centré le problème du traitement de l'épilepsie sur les variations ioniques.

De même, ne ferons-nous pas une étude thérapeutique des complications de l'épilepsie (états de mal épileptique, psychoses aiguës et chroniques post-épileptiques) ayant, à l'occasion d'observations, évoqué les règles thérapeutiques correspondant à ces états et montré la dualité des traitements suivant l'état de polarisation neuronique.

I. — Les thérapeutiques à incidences métaboliques

Nous considérons, dans ce paragraphe, tous les traitements (régimes, drogues, etc...) dont l'action principale est la réduction de l'activité métabolique de la cellule nerveuse. Cette réduction métabo-

lique ne paraît pas être sans inconvénients car les drogues utilisées perturbent le fonctionnement de la « pompe à sodium » et agissent, pour la plupart, sur le métabolisme oxydatif normal, l'entraînant vers un métabolisme perturbé (modification de la consommation d'oxygène, métabolisme orienté vers l'acidose, etc...) conduisant finalement à un état de dépolarisation neuronique.

Nous envisagerons successivement les moyens d'action sur le métabolisme de la cellule épileptique, à savoir :

- les anticonvulsivants ;
- les hormones ;
- les vitamines ;
- les acides aminés.

A. — LES ANTICONVULSIVANTS CHIMIQUES

Le mécanisme intime de leur action est, reconnaissons-le, encore fort obscur. Cependant, depuis les travaux de BRODY et BAIN, d'ELLIOTT, de beaucoup d'autres, nous savons que leur action primordiale est métabolique. C'est ainsi que les études sur le phénobarbital ont montré qu'il possédait une action dépressive sur la consommation d'oxygène et l'utilisation du glucose, interrompant ainsi les transformations énergétiques nécessaires au fonctionnement cérébral (diminution de la consommation de phosphates inorganiques en particulier). Une des conséquences est la tendance au blocage de la synthèse de l'acétylcholine (MC LENNAN et ELLIOTT) qui, comme nous le savons, nécessite un apport important de phosphates riches en énergie.

L'on conçoit aussi qu'en diminuant le métabolisme énergétique et la synthèse de l'acétylcholine, la cellule perde du potassium et se dépolarise partiellement ; car son action déprimante métabolique retentit finalement sur la « pompe à sodium », empêchant la rétention potassique et diminuant ainsi l'excitabilité de la cellule nerveuse.

Tous les produits préconisés ont des vertus que l'on ne retrouve pas toujours en clinique. Les uns sont efficaces mais toxiques, les autres sont peu toxiques, mais en fait peu actifs. Il est difficile de choisir.

Il faut cependant retenir deux groupes de substances, en tenant compte de leur action préférentielle sur telle ou telle structure cérébrale.

1° *Certaines agissent préférentiellement sur la région mésentécephalique.* Elles seront indiquées dans les crises épileptiques généralisées dont l'origine fonctionnelle (nous ne parlons pas de leur nais-

sance première, qui peut être en tout point du cerveau et non exclusivement au niveau du diencéphale) semble située au niveau du mésencéphale dont l'état de surpolarisation est à l'origine de la crise. C'est la vaste gamme des barbituriques et hydantoïnes, encore que leur action puisse, selon les doses utilisées, intéresser l'ensemble du tissu cérébral. En effet, selon HINE, TAYLOR, ANDREW, etc..., les barbituriques se répartissent également dans l'ensemble du cerveau et non dans une région déterminée.

2° *Certaines agissent préférentiellement sur la région corticale, et plus spécialement sur le cortex rhinencéphalique.*

Ce sont les dérivés de l'oxazolidine — 2-4 dione, efficaces mais souvent dangereux, la méthylphényl éthyl hydantoïne — freinant l'activité neuronique désordonnée, point de départ des crises ; elles agissent secondairement sur le méso-diencephale dont l'état de polarisation n'est plus perturbé par des stimuli nociceptifs, facteurs d'hyperactivité métabolique, d'échanges ioniques accélérés (hyperexcitabilité et surpolarisation, provenant de la zone corticale atteinte par le processus pathologique).

Remarquons que cette sélectivité thérapeutique, bien que très schématique, répond à la grande majorité des cas, et elle est applicable même dans les états de mal épileptique puisque l'on utilise, tantôt les barbituriques, tantôt les anesthésiques corticaux comme le S.C.T.Z (noyau thiazolique de la vitamine B1). Il faut en effet souligner les résultats remarquables obtenus par ROYER avec le S.C.T.Z. sur les états de mal épileptique. Or, cette substance a une action inhibitrice préférentiellement corticale (LABORIT, COIRAULT, DAMASIO).

Enfin, il serait intéressant de connaître le rôle du *cytochrome C*, dans l'état de mal épileptique, puisque LABORIT a montré qu'il diminuait la consommation d'oxygène, sans déprimer les processus respiratoires, ne faisant que *les ralentir*.

B. — LES HORMONES

Il peut paraître paradoxal de parler de traitement hormonal de l'épilepsie. En fait, il s'agit le plus souvent de cas particulier. Pourtant, l'incidence ionique de certains traitements hormonaux devrait justifier leur emploi dans certaines épilepsies dites essentielles.

Nous avons vu que les crises épileptiques pouvaient être facilitées soit par excès, soit par défaut de certaines hormones. Ainsi, devant une maladie de Basedow, la prescription d'*antithyroïdiens* de synthèse, ou mieux encore de solution de Lugol, par un freinage de la

sécrétion thyroïdienne, diminue le métabolisme cellulaire, donc le rapport K/Na.

La somatotrophine (S.T.H.) que nous avons, par exemple, utilisée dans un cas d'hypoglycémie d'étiologie indéterminée avec crises comitiales, peut, par son action favorisant l'anabolisme protidique et par son influence antagoniste sur l'héxokinase, diminuer le rythme du métabolisme oxydatif sans perturbation métabolique dans le sens acidotique, freiner les échanges ioniques, et maintenir la cellule dans un état de polarisation moyenne. Rappelons d'ailleurs que la S.T.H. favorise la fixation du potassium sur les protéines, grâce à l'accélération de la synthèse protéique.

La D.O.C.A. a été utilisée avec succès par certains auteurs (Mc QUARRIE, GAMBARO) dans l'épilepsie. Cette indication thérapeutique se conçoit puisque la D.O.C.A. facilite la sortie de K^+ , et la rétention de Na^+ , empêchant ainsi la surpolarisation cellulaire et rétablissant un rapport normal K/Na.

Rappelons que GLASER et coll. ont remarqué que l'injection intraveineuse d'hydrocortisone provoque une réactivation du tracé E.E.G. chez l'épileptique. Cependant, nous avons fait des réserves sur cette action en montrant qu'il s'agissait d'une question de doses et de mode d'injection. Nous avons d'ailleurs utilisé la cortisone dans certains états confusionnels post-épileptiques. Car la cortisone réalise une fuite potassique et une rétention sodée, pour un temps du moins, car la poursuite du traitement peut conduire à un résultat inverse (augmentation des glycocorticoïdes, néoglycogénèse, accélération des échanges, augmentation de K/Na).

L'hormone parathyroïdienne ne semble pas, à notre connaissance du moins, avoir été utilisée dans le traitement de l'épilepsie. Or, son intérêt serait réel puisqu'elle agit sur le métabolisme calcique dont nous avons vu l'importance.

Reste le traitement de l'hyperfolliculinie. Nous avons noté l'importance des œstrogènes qui, outre la rétention hydrosodée, diminuent l'ionisation du calcium, et entraînent avec une accélération des échanges ioniques une augmentation du rapport K/Na.

D'ailleurs, chez certaines malades, il y a une recrudescence des crises au moment des poussées hyper-folliculiniques du cycle menstruel. Des traitements inhibant la sécrétion des œstrogènes (androgènes, freinateurs hypophysaires) provoquent en général une amélioration de l'état clinique. C'est ainsi que cinq malades suivies depuis 2 ans présentent une diminution notable de la fréquence de leurs crises depuis l'apport de para-oxy-propionophénone et d'hormones mâles ou de progestérone.

C. — LES VITAMINES

Dans le même ordre de faits, nous devons faire intervenir les vitamines dont le rôle est essentiel sur le métabolisme cérébral.

Si la carence en pyridoxine (vitamine B6) peut créer des convulsions chez le nourrisson (MOLONY et PARMELEE) le mécanisme de son action est encore peu connu. MC DONALD HOLMES a décrit en 1956 des crises épileptiques lors d'avitaminose B12. DOGAN, par injection de 500 γ par jour, pendant 10 jours, de vitamine B12 obtient l'amélioration des tracés E.E.G. chez plusieurs épileptiques sauf en cas de petit mal.

Nous connaissons le rôle exercé par la cyanocobalamine sur les groupements sulfhydryl des enzymes, qu'elle réduit en groupements thiols. Une déficience en vitamine B12 peut interrompre le métabolisme des graisses et des hydrates de carbone, empêcher l'action du coenzyme A. (CALLENDER et O'BRIEN). Il s'ensuivrait alors un dys-métabolisme cérébral que la vitamine B12 serait à même de corriger. Même s'il n'existe pas de carence en vitamine B12 chez les épileptiques, l'apport de cette vitamine peut être indiqué. De fait, des traitements complémentaires par 1.000 γ de vitamine B12 *pro die* n'a jamais aggravé nos épileptiques. Il en est de même de la vitamine B1. Nous avons vu d'ailleurs l'intérêt d'un dérivé du noyau thiazolique de la vitamine B1 (S.C.T.Z.) dans l'état de mal épileptique.

D. — LES ACIDES AMINÉS

Nous retiendrons exclusivement l'acide glutamique associé le plus souvent à du magnésium.

Des travaux nombreux ont montré son effet bienfaisant dans le petit mal épileptique. Le rôle qu'il exerce sur l'ion K^+ , dans les réactions de transamination, ses interférences avec la glycolyse aérobie et enfin son action de détoxication vis-à-vis de NH_3 en font un régulateur important du métabolisme cérébral.

* *

II. — Thérapeutiques à incidence ionique

Ayant étudié avant tout l'importance des facteurs ioniques dans le déclenchement des crises comitiales, tout notre effort a porté sur leur correction.

Retenons le fait fondamental :

La crise épileptique est liée à une fuite sodée massive, avec ou sans fuite potassique notable suivant les formes cliniques. Tout semble se passer comme si un des facteurs fondamentaux du déclenchement des crises était un excès de rétention de l'ion Na^+ , entraînant une hyperactivité métabolique ayant pour conséquence une augmentation du K^+ et finalement du rapport K/Na .

De plus, le mécanisme brutal de l'élimination sodée est en partie tributaire des variations de Ca^{++} et Mg^{++} . S'il est facile de concevoir le rôle des drogues à action métabolique, l'importance des modifications ioniques nous paraît cependant essentielle.

1° Le but paraît simple : *il faut diminuer la charge ionique sodée*. D'où l'importance d'un régime désodé chez les épileptiques. Appliquant cette méthode depuis plus d'un an chez de nombreux épileptiques, nous avons l'impression d'un effet indiscutablement favorable. Le fait original, c'est de préconiser ce traitement au même moment où les auteurs anglais OLBRICH, WOODFORD-WILLIAMS, GILLIS et ATTWOOD (mars 1958), à partir de recherches sur le métabolisme de l'eau, concluent à l'intérêt d'utiliser un régime pauvre en sodium.

2° Nous pouvions nous demander si un traitement par l'acétazolamide ne provoquerait pas un effet identique. Son action sur les crises épileptiques est connue mais discutée.

Nous avons donc repris l'étude de cette drogue.

ÉTUDE DE L'ACÉTAZOLAMIDE

Nombre de publications ont été écrites depuis l'apparition de ce produit.

Rappelons qu'il inhibe l'anhydrase carbonique et provoque une acidose à partir de CO_2 .

Depuis les travaux d'ASHBY (1944), nous savons que cet enzyme est présent à un taux particulièrement important dans toutes les régions du cerveau et principalement au niveau des fibres d'association. L'anhydrase carbonique permet au CO_2 provenant du métabolisme cérébral d'être converti en CO_2H puis en bicarbonate. Or, l'acétazolamide inhibant l'anhydrase carbonique empêche cette transformation, et entraîne une augmentation de la teneur en CO_2 des milieux extra-cellulaires, et vraisemblablement cellulaires.

Les travaux de LORENTE DE NO ont montré que le CO_2 réduit la sensibilité nerveuse et ralentit en conséquence la conduction des

stimuli. D'autre part, MILLICHAP démontre que l'acétazolamide, provoquant une accumulation de CO_2 au niveau de la membrane cellulaire, diminue la transmission de l'influx nerveux. Enfin, CATANZARO, étudiant l'action de 750 mg par jour d'acétazolamide, trouve une augmentation de l'excrétion des 17-cétostéroïdes dès le début de l'administration du produit.

L'acidose créée par la drogue existe, mais souvent le pH sanguin après traitement est peu modifié par rapport à la normale (MERLIS), fait que nous avons retrouvé chez nos épileptiques traités par ce produit. Par quel processus agit donc l'acétazolamide ? Nous ne pouvons parler du rôle de CO_2 sur le métabolisme cérébral, le connaissant actuellement encore fort mal. *Nous pensons davantage à une action ionique*, car l'étude des éliminations électrolytiques urinaires, combinée à celle de l'excitabilité neuro-musculaire chez des malades traités, nous a permis de constater les faits suivants que nous aborderons dans l'ordre ci-dessous. (Nous soulignons une approche similaire de ce problème par Pr. RONCO et C. LENTI qui ont étudié les échanges de Mg, K et Ca chez les épileptiques traités par l'acétazolamide).

- 1° Influence de l'acétazolamide sur l'élimination urinaire des électrolytes et sur l'excitabilité neuro-musculaire.
- 2° Influence de l'acétazolamide associé à du ClNa .
- 3° Influence de l'acétazolamide associé à des perfusions de glucose + insuline et à un apport de ClK .
- 4° Variations ioniques sous l'électro-choc + acétazolamide.
- 5° Conclusions concernant l'acétazolamide, ses résultats chez les épileptiques.

1) INFLUENCE DE L'ACETAZOLAMIDE SUR L'ELIMINATION URINAIRE DES ELECTROLYTES ET SUR L'EXCITABILITE NEURO-MUSCULAIRE

Nous avons primitivement la conviction que l'acétazolamide faisait fuir perpétuellement le sodium. Nous avons donc un moyen efficace de lutter contre les crises épileptiques puisque, à la suite de nos constatations biologiques, nous considérons que l'excès de Na^+ était un des facteurs favorisant de la comitialité. Mais, étudiant l'élimination urinaire des électrolytes sous un traitement de plusieurs jours, nous nous sommes aperçus que le mécanisme d'action de ce produit était infiniment plus complexe.

Notre technique a été la suivante : nous avons donné, pendant une période de 8 à 10 jours, 1 gramme d'acétazolamide, et nous avons

dosé les électrolytes dans les urines de 24 heures. Parallèlement, nous avons pratiqué journellement des excitabilités neuro-musculaires. Nous ne pouvons donner ici tous les résultats recueillis. Nous fournirons seulement quelques exemples particulièrement caractéristiques, chez des sujets non épileptiques et chez des comitiaux.

a) Observation : AND... Alexandre, vingt et un ans (décembre 1957).

Etat caractériel. Aucun signe d'épilepsie.

Prise de 1 g d'acétazolamide par jour. Dosages : mEq/24 heures (*graphique ci-contre*).

	Jours	K+	Na+	Ca++	Mg++
1 g d'acétazolamide	1 ^{er}	18 mEq	49 mEq	11 mEq	5,1 mEq
	2 ^e	15	41	8,5	5
	3 ^e	39	102	15	10
	4 ^e	60	70	13	20,2
	5 ^e	51	77	9,1	17,3
	6 ^e	48	55	10	12
	7 ^e	40	27	11,5	4,2
	8 ^e	39	47	5,2	2,3
	9 ^e	50	40	7,1	3,1
	10 ^e	35	45	13	5
	11 ^e	40	70	13,5	7,1
	12 ^e	—	—	—	—
	13 ^e	22	100	9,1	5
	14 ^e	37	104	2,3	1,8

1° En somme, on s'aperçoit qu'il existe deux temps :

— Le premier est immédiat. C'est une fuite de Na⁺ suivie presque immédiatement d'une fuite de K.

— Le second apparaît très rapidement dès le deuxième - troisième jour, c'est une rétention croissante de Na⁺, alors que K⁺ continue à fuir.

Finalement, au huitième jour, l'excrétion de K⁺ reste plus importante que celle de Na⁺. Dès l'arrêt du traitement, on constate une élimination brutale et importante de Na⁺, alors que l'élimination de K⁺ diminue.

Les variations de Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺ sont plus difficiles à analyser. On peut cependant remarquer les faits suivants :

Ca⁺⁺ : il y a d'abord une fuite coïncidant avec celle de K⁺ et Na⁺, mais dès le quatrième jour l'élimination baisse considérablement pour s'accen-

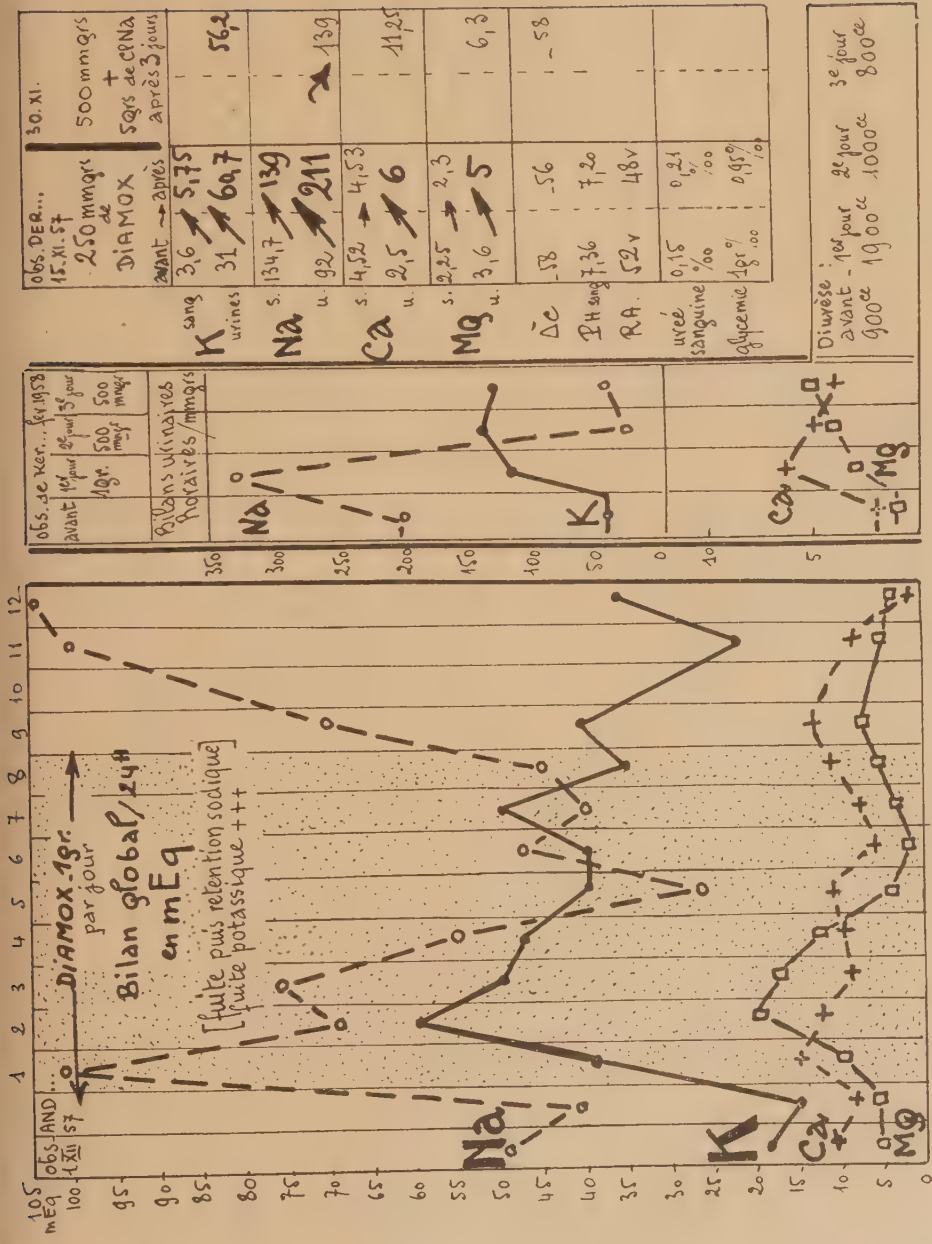


FIGURE 6 : Acétazolamide (Diamox) et élimination des électrolytes

tuer plus légèrement par la suite. Cette élimination a, sur un graphique, un aspect ondulant.

Mg^{++} : les constatations sont identiques, mais à un degré plus faible.

2° L'excitabilité neuro-musculaire suivie journellement, voire même pluri-quotidiennement (car le maximum des variations avait lieu quatre à six heures après la prise du produit lorsqu'on le donnait en une prise), révèle dans son ensemble une *hypoexcitabilité* croissante. Mais des variations individuelles sont fréquentes, comme si l'organisme luttait et s'adaptait. En effet, pour certains, l'excitabilité était considérablement diminuée ; pour d'autres, malgré des fluctuations, elle évoluait peu. Souvent s'installait une inversion neuro-musculaire.

Cependant le fait le plus net fut l'hypoexcitabilité prédominant sur la courbe du nerf.

Il est difficile de faire une synthèse, car chaque individu a sa réaction propre. Cependant nous pouvons dégager les faits suivants :

— Premier et deuxième jour, une hypoexcitabilité globale, précédée d'ailleurs d'une très courte phase d'hyperexcitabilité (fuite de Na^+ avant fuite de K^+ d'où augmentation de K/Na), hypoexcitabilité plus nette au niveau des temps courts (fuite de Ca^{++}).

— A partir du troisième jour : hypoexcitabilité persistante au niveau des temps longs, mais hyperexcitabilité mineure, voire même hyperexcitabilité relative au niveau des temps courts (baisse de l'élimination de Ca^{++}) et parfois crochet magnésien au niveau des temps moyens (baisse de l'élimination de Mg^{++}).

3° *Interprétation pathogénique de ces résultats :*

L'acétazolamide provoque une fuite sodée puis potassique. Il y a eu échanges transmembranaires facilités par la fuite de Ca^{++} et Mg^{++} (baisse du potentiel de membrane) mais cette action est de courte durée.

Secondairement, apparaît une rétention sodée alors que l'élimination potassique se maintient à des taux à peu près identiques. Il y a dépolarisation persistante avec hypoexcitabilité. La lutte contre cet état de dépolarisation, au niveau cellulaire, semble se traduire par une baisse de l'élimination de Ca^{++} et Mg^{++} (hyperexcitabilité relative au niveau des temps courts et moyens) et une tentative de maintien d'un état de polarisation membranaire à peu près stable.

Il paraît certain que la cellule vit alors à un niveau de polarisation infiniment plus faible qu'avant l'apport d'acétazolamide. Elle est moins excitable. La rétention sodée est bien réelle puisque, dès la suppression du traitement, on constate une fuite sodée croissante et une baisse de l'élimination potassique. Comme le régime alimentaire n'a pas varié, d'où peut provenir Na^+ , si ce n'est des cellules ?

b) Il s'agit de constatations faites sur la majorité des malades ainsi traités.

Mais il n'en est pas toujours ainsi. Certains malades ne répondent pas, à l'apport d'acétazolamide, par des variations ioniques aussi homogènes. Il nous a semblé que ces variations différentes *étaient fonction de la qualité métabolique de la cellule*. En effet, du fait de la fuite sodée, potassique, calcique et magnésienne, l'activité métabolique cherche à compenser ce déséquilibre. Contre la rétention sodée secondaire, la pompe à sodium augmente son activité. Le rythme d'élimination ionique est plus anarchique, mais en fin de traitement s'est installé un rythme d'élimination sodée moindre qu'au départ. L'excitabilité neuro-musculaire a diminué : la cellule fonctionne à partir d'un nouvel équilibre K^+/Na^+ dont le rapport est moindre, car il y a eu augmentation de Na^+ , et baisse de K^+ .

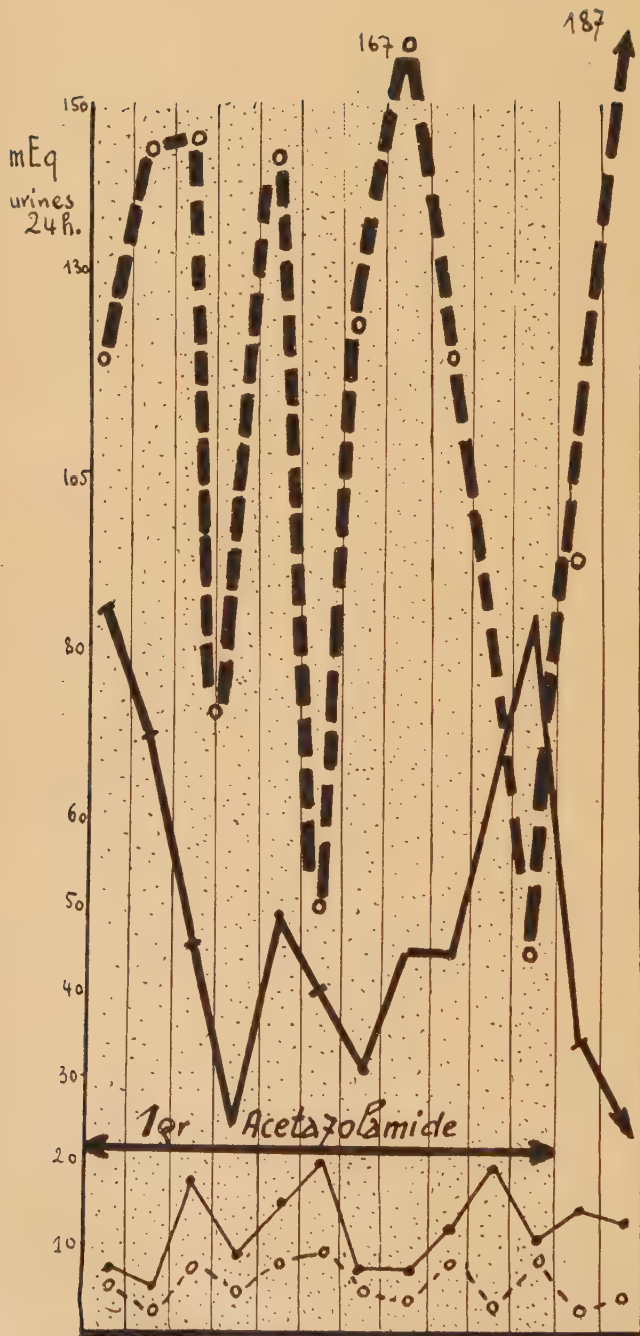
Voici les résultats obtenus chez un malade dont le rythme d'élimination de Na^+ s'est fait par à-coups successifs. Au onzième jour, il y a finalement rétention sodée et fuite potassique. L'arrêt du traitement entraîne une élimination inverse. Or, au cours de cette période, l'excitabilité neuro-musculaire a suivi la même fluctuation : hyper ou hypoexcitabilité globale, avec des variations analytiques en fonction de Ca^{++} et Mg^{++} . Pourtant, au onzième jour, c'est finalement une hypoexcitabilité qui disparaît dès l'arrêt du traitement.

Observation : TEP... André, vingt-deux ans.

Bouffée délirante polymorphe. E.E.G. normal.

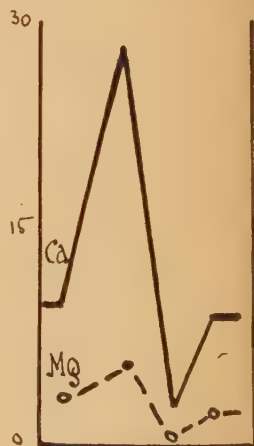
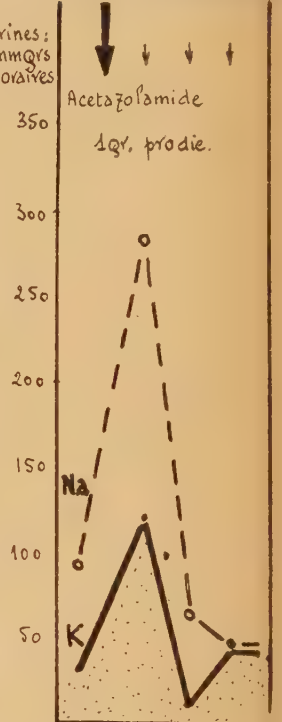
Prise de 1 g d'acétazolamide par jour, du 1^{er} au 11 décembre 1957. Dosages : mEq/24 heures (*graphique*).

Jours	Diurèse	K^+		Ca^{++}		Mg^{++}	
1 ^{er}	1.200 cm ³	86,5	mEq	121,7	mEq	7,8	mEq
2 ^e	2.500	71		144		5,2	3,75
3 ^e	1.200	45,5		146		16,5	7,5
4 ^e	800	25		76,5		9,8	5,1
5 ^e	1.500	48		143,5		16	7,8
6 ^e	1.200	39,5		52,15		19,9	8,3
7 ^e	1.300	32,5		124		7,6	6,5
8 ^e	1.100	44		167		7,1	4,85
9 ^e	1.100	45		120		12,75	8,5
10 ^e	1.700	65,2		85		17,7	12,3
11 ^e	1.100	85,25		45,60		10,8	4
<i>Arrêt du traitement :</i>							
12 ^e	1.900 cm ³	34	mEq	88	mEq	14,7	mEq
13 ^e	1.400	24		187		14,3	5,6



Obs. Tep... André

Electrochoc + Acetazolamide



Obs. Mad...
(1^{er} E.C.)

FIGURE 7

c) Chez un épileptique enfin les résultats sont identiques.

Voici, à titre d'exemple, les taux recueillis chez un malade présentant une épilepsie post-traumatique grave (avec une crise journalière malgré des barbituriques à haute dose). Dosages : mEq/24 heures.

Obs. Ros.,	K+	Na+	Ca++	Mg++	Diurèse
Avant l'acétazolamide .	55 mEq	50 mEq	3,7 mEq	4,5 mEq	1.900 cm ³
1 ^{er} jour : 500 mg	120	196	6	9,1	2.400
2 ^e jour : 500 mg	84	63,9	6,7	9,8	2.100
3 ^e jour : 500 mg	81,5	84	8,5	10	2.400
6 ^e jour : 500 mg	55	102,5	13,7	11,5	2.300

On constate donc une première phase d'élimination sodée et potassique, suivie secondairement d'une rétention sodée.

Mais au sixième jour, on a l'impression que le malade élimine plus de Na⁺ et moins de K⁺. Or, à cette période, l'élimination calcique et magnésienne est plus grande. Il y a baisse du potentiel membranaire et reprise des échanges. Tout semble se passer comme si, après une phase de dépolarisation (correspondant à une baisse notable de l'excitabilité neuro-musculaire), la cellule vivait avec un nouveau système d'équilibre K⁺/Na⁺ : ayant recueilli une certaine quantité de Na⁺ intra-cellulaire, le surplus apporté par l'alimentation s'élimine comme avant le traitement.

Chez ce malade, l'acétazolamide a supprimé toutes les crises.

d) Le rythme d'élimination urinaire horaire, des électrolytes sous l'influence d'un traitement de courte durée, reflète les mêmes constatations chez une malade non épileptique, présentant un œdème d'un moignon d'amputation ; la prise de 1 g d'acétazolamide le premier jour, puis de 500 mg les deux jours suivants, révèlent ce double mécanisme :

- 1^{er} temps : fuite sodée et potassique ;
- 2^e temps : fuite potassique et rétention sodée croissante.

Parallèlement, l'excitabilité neuro-musculaire diminue.

Observation : Mme de K..., quarante-cinq ans.

Bilans exprimés en mg horaire pour vingt-quatre heures (graphique).

	Avant	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour
K+	53,75	120	136,6	109
Na+	210	278,7	14	41,3
Ca++	2,7	6,62	5,64	3,83
Mg++	1,9	3,5	3,2	5
Diurèse	900 cm ³	1.900 cm ³	1.000 cm ³	800 cm ³

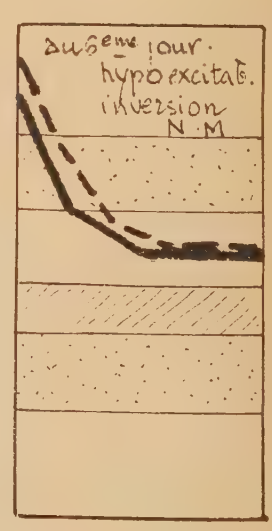
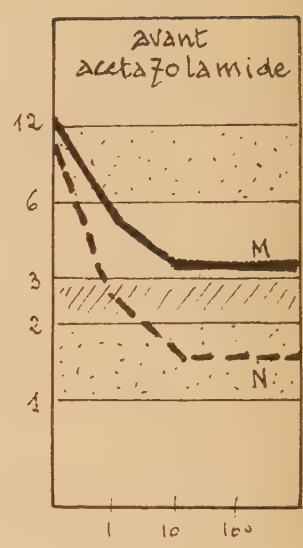
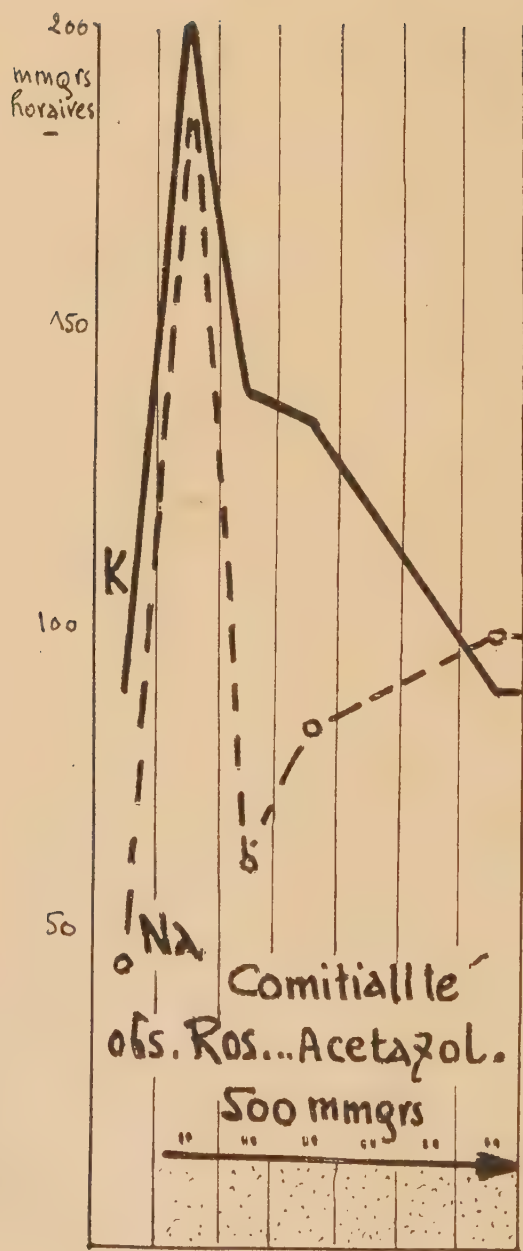


FIGURE 8 (obs. Ros...) : Acétazolamide

Chez cette malade, la première prise du produit a provoqué une suppression brutale de l'œdème du moignon, mais le deuxième jour, l'œdème a reparu. Ces faits sont explicables. Le premier jour, il y a fuite de Na^+ (la diurèse augmente d'ailleurs), mais dès le deuxième jour il y a rétention de Na^+ .

Ces constatations nous ont conduit à ne donner, dans certains états œdémateux, des prises d'acétazolamide qu'un jour sur trois, associées à des sels de potassium (chlorure ou aspartate), n'utilisant que l'action momentanément diurétique, hydro-sodée du produit. Appliquant cette méthode sur un « gros bras » après opération d'Haldstedt, nous avons obtenu des résultats très encourageants (*observation* Mme GLA...).

2) INFLUENCE DE L'ACETAZOLAMIDE ASSOCIEE A UN APPORT SUPPLEMENTAIRE DE ClNa^+

Voulant être certain qu'il y avait bien finalement rétention sodée, nous avons donné chez une de nos malades épileptiques, outre un régime normal, 5 g de ClNa par jour en cachets de 1 g (total : 217 mEq de Na^+). Loin d'avoir une fuite sodée, nous avons eu une rétention indiscutable. Parallèlement, l'excitabilité neuro-musculaire diminuait.

Observation : Mlle DER... (épileptique déjà signalée p. 98, améliorée par un effort musculaire intense).

a) *Prise unique de 250 mg d'acétazolamide* (15 novembre 1957).

Sang (en mEq ‰)	K^+	Na^+	Ca^{++}	Mg^{++}
Avant	3,6	134,7	4,52	2,25
Après	5,75	139	4,53	2,30

Urines de 24 heures/mEq	K	Na^+	Ca^{++}	Mg^{++}
Avant	31	92	2,5	3,6
Après	60,7	211	6	5

A noter que .

- le ΔC passe de — 58 à — 56 ;
- le pH sanguin passe de 7,36 à 7,20 ;
- la R.A. passe de 52 à 48 volumes.

Nous avons donc une fuite sodée évidente (hypernatrémie — hypernatriurie) et une fuite potassique nette (hyperkaliémie — hyperkaliurie). Cette fuite sodée coïncide avec une baisse de la tonicité plasmatique. Par contre, la baisse du pH sanguin est minime.

b) Prise de 500 mg d'acétazolamide pendant trois jours + 5 g de ClNa .

Au troisième jour, nous notons dans les urines (dosages sanguins non pratiqués) :

K^+ = 56,2 mEq

Na^+ = 139 mEq

Ca^{++} = 11,25 mEq

Mg^{++} = 6,3 mEq

ΔC = -58

Il n'y a pas d'élimination sodée correspondant à l'apport, bien au contraire. Par contre, l'élimination calcique est importante (l'augmentation de Na^+ entraîne une baisse du potentiel membranaire).

3) INFLUENCE DE L'ACETAZOLAMIDE + PERFUSIONS DE GLUCOSE + INSULINE + ClK

Nous avons ainsi cherché à neutraliser, d'une part la fuite potassique, et d'autre part la rétention sodée. Chez un de nos malades atteint de crises comitiales morphéiques (observation DEL... Pierre) nous avons obtenu les résultats suivants :

a) Acétazolamide seule (250 mg) : élimination globale de vingt-quatre heures. le comprimé étant pris à 18 h 30. Aucune crise épileptique pendant cette période.

Avril-mai 1958	25-26	26-27	27-28	28-29	29-30	30-1 ^{er}
K^+	4 g	3,54 g	4,07 g	4,28 g	3,47 g	3,20 g
Na^+	6,08 g	3,10 g	4,17 g	5,74 g	4,98 g	4,08 g
Ca^{++}	161 mg	147 mg	173 mg	200 mg	159 mg	159 mg
Mg^{++}	83 mg	79 mg	90 mg	91 mg	88 mg	70 mg

Il y a chez ce malade une augmentation globale de l'élimination de K^+ et Na^+ , mais comme nous donnions le produit à 18 h 30, nous avons voulu voir si cette élimination variait au cours du nyctémère. Voici les taux recueillis au cours des éliminations urinaires nocturnes (18 heures à 8 heures).

Avril-mai 1958	25-26	26-27	27-28	28-29	29-30	30-1 ^{er}
K^+	1,30 g	2,34 g	1,80 g	2 g	1,70 g	2 g
Na^+	3 g	2,43 g	1,80 g	2,92 g	2,97 g	3,10 g
Ca^{++}	60 mg	120 mg	73 mg	94 mg	46,2 mg	79 mg
Mg^{++}	30 mg	64 mg	43 mg	43 mg	41,8 mg	43 mg

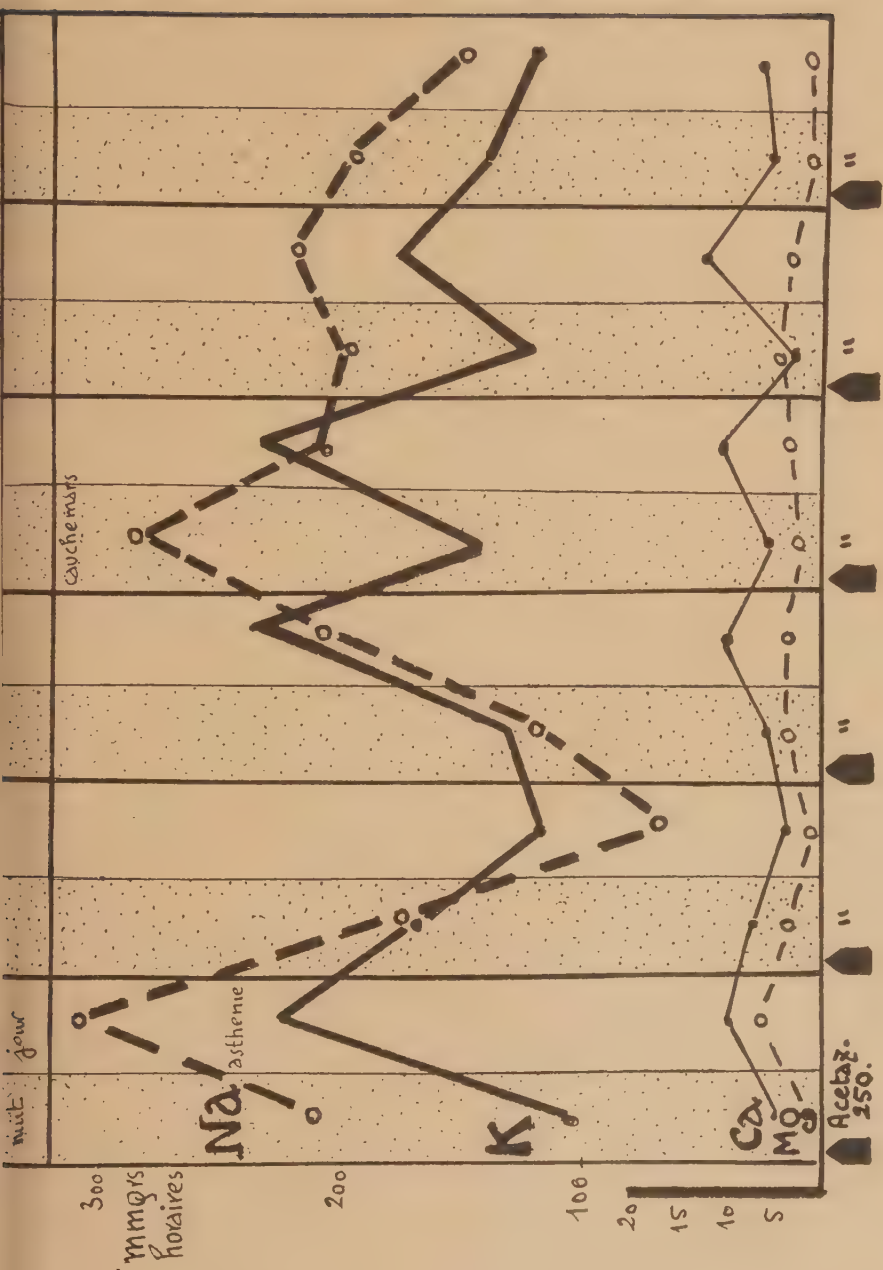


FIGURE 9 (obs. Del... Pierre) : Epilepsie morphéique

Élimination urinaire horaire (diurne et nocturne) après prise à 18 h 30 de 250 mg d'Acétab. 250.

Si l'on exprime les résultats obtenus en fonction du jour et de la nuit, selon un calcul en mg/horaire, on a le tableau suivant :

	K+	Na+	Ca++	Mg++
Nuit	108	214	5	2,15
Jour	225	308	10	6
Nuit	166	170	7,5	4,6
Jour	120	67	4,5	2,5
Nuit	128	128	5,2	4,3
Jour	227	208	10	4,7
Nuit	143	282	6	3
Jour	228	212	10,7	4,18
Nuit	121	201	3,3	4,7
Jour	177	221	11,3	3
Nuit	143	198	5,6	2,2
Jour	120	150	7,6	2,3

Nous retrouvons des résultats identiques à ceux précédemment notés : il y a fuite puis rétention sodée suivies secondairement d'une élimination parallèle de K+ et Na+. L'excitabilité neuro-musculaire diminue. Le malade ne présente aucune crise épileptique.

Les bilans diurnes et nocturnes n'apportent pas de faits notables : malgré la prise d'acétazolamide à 18 h 30, l'élimination nocturne des électrolytes n'est pas plus importante (sauf la deuxième et sixième nuit). On a seulement l'impression d'une élimination plus continue, moins cyclique que chez un sujet normal.

b) *Acétazolamide + glucose-insuline-potassium*. — Le graphique ci-contre précise les variations ioniques obtenues.

Premier jour :

8 heures : 250 mg d'acétazolamide.

14 h 30 à 18 h : perfusion de 500 cm³ de glucose isotonique + 20 cm³ de lévulose à 40 % + 20 unités d'insuline.

17 h 30 : prise buccale de 3 g de ClK.

Deuxième jour :

Même technique.

Troisième jour :

8 heures : 250 mg d'acétazolamide + perfusion + 3 g de ClK. Fin de perfusion à 12 heures.

Les résultats sont les suivants :

On constate que :

- la *natrémie* reste stable les deux premiers jours, puis augmente le dernier jour ;
- la *kaliémie* (avec l'apport de ClK) augmente d'abord, puis baisse notablement ;

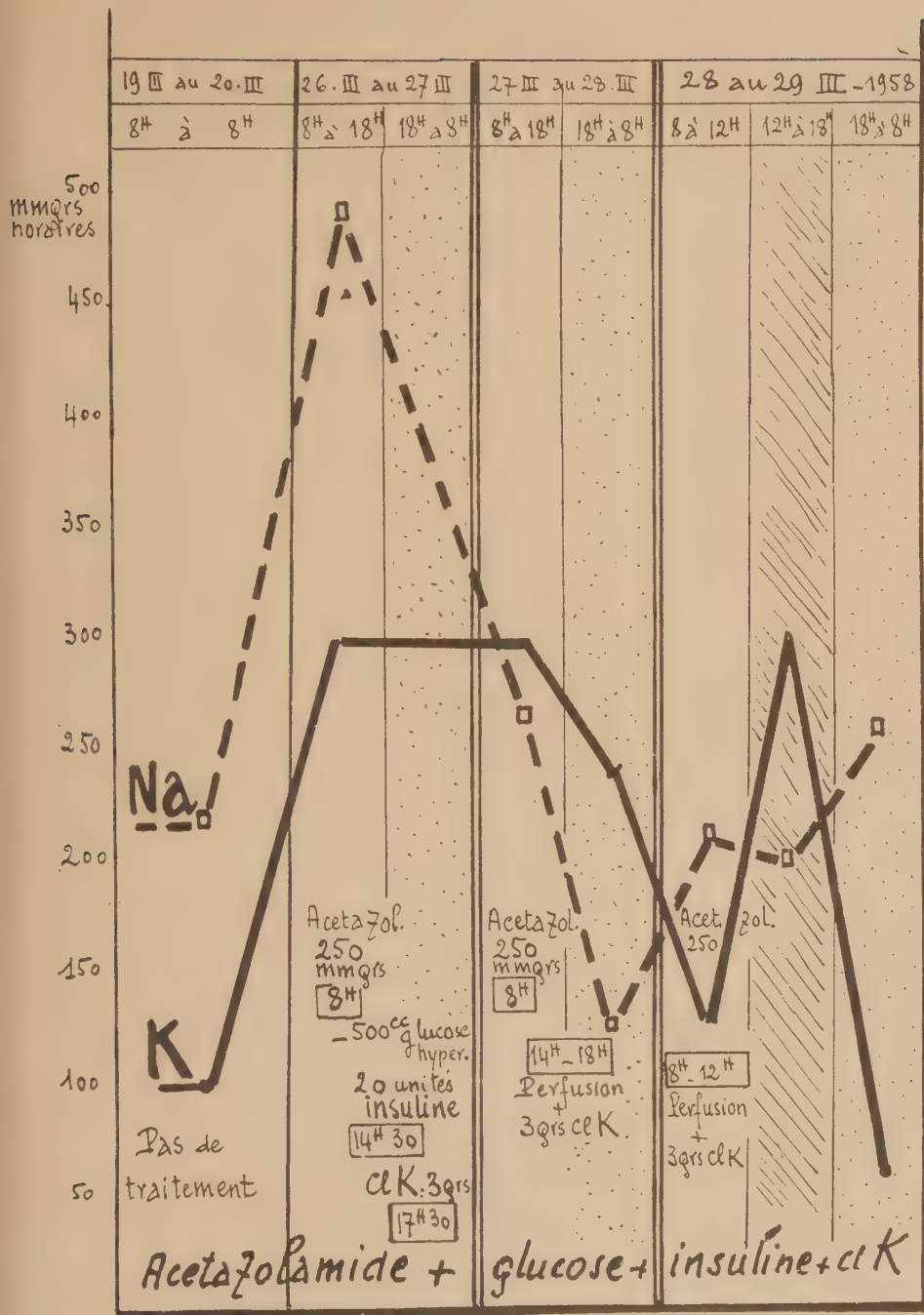


FIGURE 10 (obs. Del... Pierre) : Comitialité morphéique

- la *calcémie* augmente d'abord, puis se stabilise ;
- la *magnésémie*, augmente le deuxième jour, puis se stabilise.

— *Sang* :

	K^{+}	Na^{+}	Ca^{++}	Mg^{++}
19 mars 1958	132 mg ‰	2,85 g ‰	90 mg ‰	?
26 mars 1958 :				
— 8 heures ..	148 mg ‰	3 g ‰	82 mg ‰	21 mg ‰
— 18 heures ..	180 mg ‰	3 g ‰	101 mg ‰	22 mg ‰
27 mars 1958 :				
— 8 heures ..	208 mg ‰	3 g ‰	85 mg ‰	24 mg ‰
— 18 heures ..	224 mg ‰	3 g ‰	92 mg ‰	24 mg ‰
28 mars 1958 :				
— 8 heures ..	140 mg ‰	3,30 g ‰	83 mg ‰	24 mg ‰
— 18 heures ..	140 mg ‰	3,35 g ‰	96 mg ‰	22 mg ‰

— *Urines* : bilans urinaires/horaires :

	K^{+}	Na^{+}	Ca^{++}	Mg^{++}
19 au 20 mars 1958 :				
— 8 h à 8 h ..	100 mg	221 mg	11 mg	?
26 au 27 mars 1958 :				
— 8 h - 18 h ..	302 mg	490 mg	8,8 mg	3,9 mg
— 18 h - 8 h ..			8,3 mg	5,8 mg
27 au 28 mars 1958 :				
— 8 h - 18 h ..	300 mg	265 mg	5,8 mg	4,4 mg
— 18 h - 8 h ..	240 mg	123 mg	8,4 mg	5,6 mg
28 au 29 mars 1958 :				
— 8 h - 12 h ..	125 mg	207 mg	7,2 mg	1,8 mg
— 12 h - 18 h ..	311 mg	200 mg	10,6 mg	7,8 mg
— 18 h - 8 h ..	57 mg	262 mg	1,5 mg	0,92 mg

En tenant compte des dosages sanguins, on s'aperçoit que :

- 1° malgré l'apport en glucose + insuline + ClK, il existe, après une fuite de K^{+} et Na^{+} le premier jour, une baisse importante de l'élimination sodée ;
- 2° il faut attendre le troisième jour pour qu'il y ait élimination de Na^{+} ;
- 3° l'apport de ClK augmente d'abord la kaliémie et la kaliurie, mais secondairement il y a baisse importante de l'élimination de K^{+} . Il en est de même de Ca^{++} et Mg^{++} ;

- 4° l'excitabilité neuro-musculaire traduit ces variations, car on note les deux premiers jours une diminution de l'excitabilité et une augmentation de l'excitabilité ensuite.

Comme dans la nuit du 28 au 29 mars le malade présente un état d'agitation avec cauchemars, on craint une crise épileptique et on arrête ce traitement combiné.

4) VARIATIONS IONIQUES SOUS ELECTRO-CHOC + ACETAZOLAMIDE

Considérant que l'acétazolamide pouvait être un traitement efficace de l'épilepsie, nous avons cependant voulu voir son influence sur la réponse épileptique à l'électro-choc. Pouvions-nous en effet constater une certaine résistance thérapeutique ? Pouvions-nous remarquer une augmentation du seuil épileptogène ? Disons immédiatement que la deuxième question n'a pas eu de réponse, car il est impossible d'apprécier exactement cette donnée. Il s'agit seulement d'impression clinique : la crise épileptique nous a paru moins franche, sans plus.

Par contre, pour la réponse à la première question, il est indiscutable que l'apport d'acétazolamide rend le traitement sismothérapique moins efficace. Nous ne saurions ici développer les données pathogéniques concernant les variations biologiques tout au long d'un traitement sismothérapique, sinon pour dire que ce traitement provoque un ré-entraînement métabolique facilité par un régime désodé, enrichi en glucose, neutralisé ou fortement freiné par un régime hypersodé et par l'apport d'acétazolamide qui maintient une rétention sodée.

Car, sous électro-choc + traitement de fond à l'acétazolamide, il y a une augmentation marquée de l'élimination de Na^+ , preuve que le produit a bien entraîné une rétention croissante de ce cation.

Voici un exemple :

Observation : MAD...

Bouffée délirant polymorphe (décembre 1957 - janvier 1958) sous traitement de fond : acétazolamide 1 g par vingt-quatre heures.

Les résultats ioniques réalisent un ensemble qui se rapproche le mieux de la comitativité-maladie ou de la crise d'allure névropathique (voir *graphique* p. 188).

Contrairement à l'électro-choc simple où il y a fuite potassique et rétention sodique dans les premières heures, on a une fuite globale des électrolytes (sauf Mg^{++}).

Par contre, secondairement alors qu'il y a fuite sodée sous électro-choc simple, vingt-quatre heures après le traitement, nous avons une rétention sodée importante qui augmentera avec le nombre des électro-chocs.

Or les courbes d'excitabilité neuro-musculaire montrent une hypoexcitabilité persistante liée à une dépolarisation en deux temps :

- premier temps lié à une perte de K^+ et de Na^+ avec baisse de K/Na ;
- deuxième temps lié à une rétention sodée trop importante, malgré la rétention potassique, maintenant une baisse de K/Na .

Il faut d'ailleurs plus de quarante-huit heures pour voir l'excitabilité s'améliorer légèrement (reprise métabolique rendue difficile par l'excès de Na^+). Or, le réentraînement métabolique doit être facilité sous sismothérapie.

Premier électro-choc

— Sang :

	Avant	30 mn après	24 h après
K^+	170 mg ‰	150 mg ‰	147 mg ‰
Na^+	3,40 g ‰	3,30 g ‰	3,35 g ‰
Ca^{++}	89 mg ‰	89 mg ‰	91 mg ‰
Mg^{++}	20 mg ‰	21 mg ‰	21 mg ‰

— Urines :

	24 h avant	6 h après	De la 6 ^e à la 24 ^e h	Le lendemain
K^+	30 mg/h	122,6 mg/h	10 mg/h	41 mg/h
Na^+	91 mg/h	286,6 mg/h	63,3 mg/h	42 mg/h
Ca^{++}	9,4 mg/h	27,3 mg/h	4 mg/h	8,6 mg/h
Mg^{++}	3,1 mg/h	6,5 mg/h	1,54 mg/h	2,5 mg/h

Quatrième électro-choc

— Sang :

	Avant	30 mn après	24 h après
K^+	148 mg ‰	158 mg ‰	150 mg ‰
Na^+	3,15 g ‰	2,80 g ‰	3,35 g ‰
Ca^{++}	92 mg ‰	91 mg ‰	93 mg ‰
Mg^{++}	21 mg ‰	22 mg ‰	23 mg ‰

— Urines :

	24 h avant	6 h après	De la 6 ^e à la 24 ^e h	Le lendemain
K^+	70 mg/h	91,6 mg/h	54,4 mg/h	56 mg/h
Na^+	125 mg/h	200 mg/h	155,5 mg/h	32 mg/h
Ca^{++}	14 mg/h	21 mg/h	36,5 mg/h	9 mg/h
Mg^{++}	3,4 mg/h	3,8 mg/h	2,42 mg/h	3,3 mg/h

Mais de tels résultats sont, en principe, favorables dans l'épilepsie, puisque l'on désire maintenir une hypoexcitabilité relative et freiner la reprise métabolique trop énergique, source de nouvelles crises.

5) CONCLUSIONS CONCERNANT L'ACETAZOLAMIDE

Le produit agit selon deux principes :

1) Il y a un effet immédiat durant vingt-quatre heures, fait d'une fuite sodique accompagnée d'une fuite calcique, le magnésium restant peu perturbé (compense-t-il le départ de K^+ et Ca^{++} ?).

2) Il y a un effet secondaire si l'on poursuit le traitement : la fuite de K^+ persiste à un certain taux, avec des variations journalières, conduisant à une baisse persistante du potassium intra-cellulaire qui se fixe à un taux plus bas qu'avant le traitement.

Par contre, en raison sans doute de cette fuite potassique conduisant à des troubles métaboliques avec dépolarisation, il y a une *rétention sodique*.

Selon les réserves énergétiques cellulaires, il y aura des « sursauts » de la « pompe à sodium » rejetant par à-coups du sodium. Mais, en fin de compte, la dépolarisation cellulaire se maintiendra, facilitée par la baisse de Ca^{++} et Mg^{++} .

La cellule deviendra hypoexcitable.

Tout se passe comme si l'acétazolamide maintenait secondairement une baisse du potentiel membranaire et conduisait à une baisse de K^+ et une augmentation de Na^+ , diminuant finalement le rapport K/Na , but recherché dans l'épilepsie.

Mais l'acétazolamide seul ne peut conduire à la guérison. En effet, l'activité métabolique (déjà excessive au niveau de la cellule épileptique) accélérerait les échanges et pourrait entraîner un état de mal épileptique. C'est pourquoi il est nécessaire d'associer des médications freinatrices du métabolisme cellulaire qui, réduisant l'activité de la pompe à sodium, maintiendront la cellule en état de polarisation moyenne.

Remarquons que l'apport de $ClNa$ aggrave la rétention sodée, tandis que l'apport de glucose + insuline + potassium la freine ou la neutralise.

Il paraît ainsi plausible d'admettre des indications thérapeutiques variables, suivant les cas traités :

1) Si l'on désire une fuite sodée (lutte contre les œdèmes, par exemple), il faut utiliser le produit d'une façon discontinue.

Nous appliquons la méthode : un jour sur trois, et, pour compenser la fuite potassique et calcique (nous avons noté un signe de Chvostek chez certains malades après traitement par l'acétazolamide), nous apportons du glucose, du potassium, du calcium et nous ajoutons du magnésium.

2) Si l'on désire une *dépolarisation stable*, et c'est le cas dans l'épilepsie, nous apportons un *traitement continu* auquel nous ajoutons cependant calcium et magnésium pour freiner les « à-coups » métaboliques destinés à rejeter Na^+ et compenser la perte potassique, évitant ainsi une trop forte hypoexcitabilité.

3) Compte tenu du fait que l'acétazolamide agit entre la quatrième et la sixième heure, nous préconisons la prise thérapeutique selon l'horaire habituel des crises épileptiques. C'est ainsi que, pour les crises nocturnes, nous donnons le produit entre 18 h et 19 h, tandis que pour les crises diurnes, nous le préconisons dans la matinée. Chaque malade pose un problème particulier et demande un certain temps de tâtonnement.

LES RESULTATS CHEZ LES EPILEPTIQUES

Nos résultats sont extrêmement favorables dans leur ensemble. Nous avons actuellement plus de 50 épileptiques suivis depuis plus d'un an. Pour chacun, nous suivons très régulièrement leur courbe d'excitabilité, indépendamment d'E.E.G. périodiques. Nous ne pratiquons pas de bilans biologiques systématiques, sauf pour ceux qui pourraient nous aider à la poursuite de nos recherches. Chacun pose indiscutablement un problème thérapeutique particulier ; car il faut équilibrer le traitement entre les médications à visée métabolique et celles à visée électrolytique. Cependant, depuis l'emploi de l'acétazolamide, nous avons pu diminuer la dose des premières pour nombre de nos malades. Les doses d'acétazolamide sont variables, en général 250 mg ou 500 mg, l'heure de la prise étant calculée selon chacun. Le traitement est généralement continu, sauf chez certains aux crises rares, rythmées par un facteur spécifique. C'est ainsi que, dans les épilepsies cataméniales, nous limitons le traitement à une quinzaine de jours par mois. La prudence s'impose, car du fait de la première action du produit (fuite sodée et potassique), on peut risquer une crise. Fréquemment, nous augmentons pendant deux ou trois jours la dose des barbituriques. Il n'y a pas de règles absolues. Nous apportons une conviction basée sur un nombre encore insuffisant de malades, mais les résultats obtenus sont pour nous encourageants. Dans nombre de cas, d'ailleurs, le tracé E.E.G. s'améliore notablement ou devient normal.

Mais une question peut être soulevée à la lecture de ces faits. N'avons-nous pas préconisé dans le traitement de l'épilepsie :

— soit un régime désodé ?

— soit une médication entraînant la rétention sodée ?

Il s'agit bien finalement de deux traitements opposés pour traiter un même syndrome clinique. Si l'on veut bien admettre les données concernant la polarisation et la dépolarisation cellulaire, cette contradiction s'explique aisément.

a) Dans le cas du régime désodé, on enlève une des sources de la décharge épileptique qui ne peut avoir lieu que s'il y a du sodium. La baisse de Na^+ entraîne la baisse de K^+ pour conserver un gradient normal. De plus, la baisse de Na^+ favorise le maintien d'une polarisation membranaire moyenne (augmentation de Ca^{++} et Mg^{++} membranaire), donc d'une excitabilité moyenne.

b) Dans le cas de l'acétazolamide, on provoque, au contraire, une dépolarisation stable par excès de Na^+ , entraînant une baisse de l'excitabilité. Les médications à visée métabolique complètent l'action de ce produit en freinant l'activité de la pompe à sodium, stimulée par la fuite de Ca^{++} et, par conséquent, par la baisse du potentiel membranaire. Cependant, la prudence s'imposera pour éviter une dépolarisation trop importante. De même sera-t-il contre-indiqué d'arrêter brutalement le traitement, puisque la reprise brutale de l'activité métabolique en présence d'un excès de Na pourra conduire à un état de mal épileptique.

Le but poursuivi peut donc être atteint de deux façons, mais c'est toujours un résultat identique : *la cellule épileptique surpolarisée doit être maintenue dans un état de polarisation moyenne*, mais l'on conçoit que le régime désodé n'intéressera que les épilepsies peu fréquentes ou celles survenant surtout la nuit (fuite presque exclusive de Na^+) tandis que l'acétazolamide sera indiquée dans les formes les plus graves et dans les crises diurnes.

* *

III. — Thérapeutique à effet psychique

Elles ne peuvent être négligées. Nous avons vu le rôle des émotions, de l'anxiété, sur le déclenchement et la fréquence des crises, sur le comportement même de l'épileptique qui voit son insertion sociale rendue difficile par le caractère stupidement péjoratif qu'une telle affection entraîne.

C'est d'ailleurs pour cela que nous avons voulu mieux comprendre si possible le mécanisme intime de la crise comitiale, ne voulant pas admettre qu'une crise, même unique, puisse être définitivement jugée par la société.

Recherchant les causes possibles à l'origine de la décharge neuro-nique, il est plus facile de les combattre ou de les éviter, et par là même, de retarder l'échéance d'un diagnostic définitif.

Indépendamment de ces faits, il est certain que l'environnement joue un rôle, que tous les facteurs d'agression psychique doivent être évités, que la « tranquillisation » doit être apportée au malade. Et l'apport de médicaments dites « anxiolytiques » n'est pas inutile. Ces dernières sont nombreuses et variées et il serait vain de leur donner une place individuelle dans l'arsenal thérapeutique du comital.

Nous avons vu l'action des *neuroleptiques* sur le système neuro-nique.

La chlorpromazine pouvant entraîner une hyperexcitabilité dans les premiers jours de son emploi (action adrénolytique, augmentation de la charge cellulaire en K^+) justifie une surveillance thérapeutique extrême.

W. FABISCH (2) a montré encore récemment que la chlorpromazine peut augmenter la disposition aux crises.

Les alcaloïdes du *Rauwolfia*, la réserpine, en particulier, réalisent les mêmes effets. Pourtant leur action sur la sérotonine qu'elles font fuir du cerveau pourrait se justifier dans certaines comitalités temporales, passé le danger des premiers jours (fuite de Si vers Se, accélération des échanges, réactivation de l'E.E.G. (3)).

C'est ainsi que V. DELLA PIETRA et G. FINA remarquent l'action favorable de la réserpine sur les troubles caractériels et l'agressivité des épileptiques en dehors des crises (4).

Les hypnogènes doux peuvent avoir leur indication.

C'est ainsi que l' α -phényl- α -éthyl-glutarimide (CII5II) (COIRAULT et coll., 1956) présente, outre son rôle hypnogène, une certaine action anticomitiale.

(2) « Effet de la chlorpromazine sur les E.E.G. des épileptiques », *Journal of Neurology and Psychiatry*, août 1957, vol. 20, n° 3, p. 185.

(3) PASSOUANT, MINVIELLE et CADILHAC, *Ann. Méd. Psych.*, 1957, II, p. 556.

(4) « Contribution à l'étude de la pathogénie des crises convulsives spontanées pendant la cure réserpinique et de l'action de la réserpine dans l'épilepsie », *L'Ospe-dale Psichiatrico*, 25^e année, 1957, fasc. I, pp. 29-42.

Dans la gamme des « tranquillisants », il est bien difficile de choisir. Pour notre part, nous prescrivons quasi systématiquement du méprobamate chez les épileptiques, sans aucun incident à ce jour.

Mais c'est encore l'environnement, la compréhension de l'entourage, l'insertion professionnelle et sociale qui seront les facteurs agissants essentiels sur le psychisme fragilisé de l'épileptique, limitant au strict minimum ses réponses neuroniques brutales et apparemment inattendues.

* *

BIBLIOGRAPHIE

- ANDREW (R.L.) and NEUBAUER (L.G.). — Distribution of barbiturates in the human body. (*Analyst*, 1947, 72 : 21-22.)
- ANSELL (B.) et CLARKE (E.). — Acétazolamide dans le traitement de l'épilepsie. (*Brit. Med. J.*, 1956, 4968 : 650-654.)
- ASHBY (W.). — Parallelism between the quantitative incidence of carbonic anhydrase and function at levels of the central nervous system. (*J. Biol. Chem.*, 1944, 152 : 235.)
- BONNET (H. et H.). — Acétazolamide dans le traitement de l'épilepsie. (*J. Méd. Lyon*, 1957, 38 : 943-951.)
- BRODY (T.M.), BAIN (J.A.). — Effect of barbiturates on oxidative phosphorylation. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1951, 77 : 50-53.)
- CALLENDER (S.T.) et O'BRIEN (J.R.P.). — Anemias. Biochemical disorders in human disease, p. 100. (London, J.A. Churchill Ltd, 1957.)
- CARO (D. DE). — Modifications E.E.G. provoquées par l'acétazolamide chez les épileptiques. (*Il Lavoro Neuropsich.*, 1956, 10 : 633-650.)
- CATANZARO (A.). — Le comportement des 17-cétostéroïdes urinaires et de la diurèse chez les épileptiques traités par l'acétazolamide. (*Acta Neurol.*, 1955, 10 : 1014-1018.)
- COIRAULT (R.), DAMASIO (R.), DAVIDOU (P.), BERNARD (M.). — Un dérivé du noyau thiazolique de la vitamine B1. Nouvelle substance à action hypnogène en thérapeutique psychiatrique (S.C.T.Z.). (*Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et de Langue Française*, Lyon, 1957 [à paraître, Masson édit.].)
- COIRAULT (R.), SCHULLER (E.), DAVIDOU (P.), BATAILLARD (J.), BERNARD (M.). — Du rôle d'un neuro-stimulant, l'imide de l'acide β -éthyl- β -méthyl-glutarique ou Bémégride en neuro-psychiatrie. (*Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et de Langue Française*, Lyon, 1957 [à paraître, Masson édit.].)

- COIRAULT (R.), SCHULLER (E.), PERRIER (M.), GUILLARD (A.). — Utilisation en psychiatrie du CII5II. Nouvel hypnotique non barbiturique. (*Presse Méd.*, 1956, 64 : 986-988.)
- DOGAN (S.). — Effet de la vitamine B12 sur l'E.E.G. dans l'épilepsie. (*Neuropsychiatrija*, 1956, 4 : 42-49.)
- GAMBARO (C.). — Insufficienza cortico-surrenale in bambini con manifestazioni epilettiche. (*Folia Endocrinol.*, 1953, 6 : 951-969.)
- HINE (C.H.) et KOZELKA (F.L.). — Distribution and rate of metabolism of 5-5-diphenylhydantoïn. (*J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1941, 72 : 280-283.)
- KURZ (C.). — A propos de l'acétazolamide. (*Gaz. Méd. France*, 1956, 63 : 1909-1915.)
- LOMBROSO (C.T.), DAVIDSON (D.T. Jr.), GRONI-BIANCHI (N.L.). — Further evaluation of acetazolamide in treatment of epilepsy. (*J.A.M.A.*, 1956, 160 : 268-272.)
- LORENTE DE NO (R.). — Carbon dioxide and nerve function. In : A study of nerve physiology. (*Studies from the Rockefeller Institute for Med. Res.*, 1947, 131 : 148.)
- MC DONALD HOLMES (J.). — Cerebral manifestations of vitamin B12 deficiency. (*Brit. Med. J.*, 1956, 5006 : 1394-1398.)
- MC LENNAN (H.) and ELLIOTT (K.A.C.). — Effect of convulsivant and narcotic drugs on acetylcholine synthesis. (*J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1951, 103 : 35-43.)
- MC QUARRIE (I.), cité par CHAVANY (J.A.) et BERNARD-WEIL (E.). — *Presse Méd.*, 1957, 65 : 577.
- MERLIS (S.). — L'acétazolamide : antagoniste de l'anhydrase carbonique. Ses emplois dans le traitement de l'épilepsie. (*Neurol.*, 1954, 4 : 863.)
- MILLICHAP (G.). — Action anticonvulsivante de l'acétazolamide. (*Lancet*, 1956, 270 : 273.)
- Production de crises comitiales chez le jeune animal : rôle de l'anhydrase carbonique cérébrale. (*A.M.A. J. of Dis. of Child.*, 1957, 14 : 519.)
- MOLONY (C.J.), PARMELÉE (A.H.). — Convulsions on young infants as a result of pyridoxine (vitamine B6) deficiency. (*J.A.M.A.*, 1954, 154 : 405-406.)
- OLBRICH (O.), WOODFORD-WILLIAMS (E.), GILLIS (A.) and ATTWOOD (E.C.). — Body water in epilepsy. (*Brit. Med. J.*, 1958, 5069 : 500-501.)
- PASSOUANT (P.), DUC (N.), MINVIELLE (J.), DANAN (M.). — Essais thérapeutiques par l'acétazolamide dans l'épilepsie. Contrôle E.E.G. (*Soc. des Sc. Méd. Montpellier*, 7 juin 1957.)
- PEREYRA KAHER (J.M.) et POCH (C.F.). — L'acétazolamide dans le contrôle des crises épileptiques par production d'acidose. (*Prensa Med. Arg.*, 1956, 43 : 2437.)

- PERO (C.). — Action antiépileptique d'un nouveau diurétique inhibiteur de l'anhydrase carbonique. (*Acta Neurol.*, 1955, 10 : 430-432.)
- PLATANIA (S.) et CATANZARO (A.). — Epreuve de charge hydrique sur un groupe d'épileptiques traités par l'acétazolamide. (*Acta Neurol.*, 1955, 10 : 1008-1013.)
- RONCO (Pr.) et LENTI (C.). — Action de l'acétazolamide sur le tableau clinique et sur les échanges électrolytiques (Mg, K, Ca) chez les épileptiques. (*Rassegna di Studi Psich.*, 1956, 45 : 1354-1364.)
- TAYLOR (J.D.) and BERTCHER (E.L.). — Distribution of tridione in the tissues of the mouse. (*Fed. Proc.*, 1951, 10 : 340.)
- THOMASSET (A.), AUDIDIER (H.), ACHARD (A.), ROMAN (M.). — Etude pathogénique de l'épilepsie. Mesures objectives pouvant servir de base. (*J. Méd. Lyon*, 1957, 38 : 639-669.)
-

Conclusions

Au cours de ce travail, nous avons étudié successivement :

- 1) Le métabolisme cérébral.
- 2) Le métabolisme d'une cellule épileptique.
- 3) Les principaux traitements en les envisageant du point de vue métabolique.

I. — A la lumière des récents travaux de neurochimie, nous avons mis en valeur le rôle important joué par les deux ions K^+ et Na^+ dans le fonctionnement neuronique. Lors de l'activité, l'ion K^+ intra-cellulaire est expulsé de la cellule, il y est remplacé par Na^+ venant du milieu extra-cellulaire.

A partir de cet échange plus ou moins brusque qui crée l'influx nerveux, nous avons essayé de déterminer les moyens de régulations qui semblent être :

- 1) Les ions Ca^{++} et Mg^{++} .
- 2) Le métabolisme oxydatif. La dégradation aérobie du glucose entraîne la reconstitution des stocks de phosphates riches en énergie, permettant en particulier la synthèse de l'acétylcholine dont le rôle sur la perméabilité membranaire paraît fondamental.
- 3) Les médiateurs chimiques : l'adrénaline, l'acétylcholine sont des substances dites dépolarisantes. La sérotonine, dont nous avons essayé de déterminer l'action cellulaire, semble jouer le même rôle.
- 4) Enfin, rôle des glandes endocrines tant sur le métabolisme ionique que sur les métabolismes oxydatifs et plastiques (lipides et protéides).

II. — A partir de ces données, nous avons essayé de comprendre le comportement de la cellule épileptique.

- 1) Lors de la crise comitiale, il existe une brusque libération de K^+ intra-cellulaire, une fuite de Ca^{++} et de Mg^{++} membranaires, une fuite de Na^+ . Nous retrouvons ces quatre ions dans les

urines recueillies dans les trois heures suivant la crise. En même temps, le métabolisme cérébral est accru, mais il diminue rapidement d'intensité par anoxie.

- 2) Après la crise, on observe une lente repolarisation cellulaire, l'organisme retenant son capital ionique, ce fait se manifestant par une diminution de l'élimination électrolytique urinaire.
- 3) Nous avons essayé de mettre en évidence le rôle joué par Ca^{++} et par Mg^{++} . Leur rôle nous paraissant fondamental dans tous les processus de polarisation membranaire, ils nous semblent capables d'empêcher une brutale dépolarisation cellulaire.
- 4) Enfin, nous nous sommes efforcés de rendre compte du rôle de certains facteurs influant sur le métabolisme cellulaire : glycémie, hormones thyroïdiennes, parathyroïdiennes, corticosurrénales et ovariennes. L'un de ces facteurs peut jouer un rôle déterminant dans l'apparition des crises.

III. — En raison des faits précédents, nous avons étudié l'action des différentes drogues utilisées dans la comitialité.

Nous les avons divisées en deux groupes :

- 1) Celles capables de freiner les métabolismes cellulaires, diminuant ainsi les échanges ioniques, empêchant d'une part la surpolarisation de la cellule, et d'autre part sa dépolarisation trop brutale.
- 2) Celles agissant directement sur l'équilibre ionique. En effet, puisque le fait dominant paraît être une surcharge en sodium, nous avons précisé :
 - d'une part, l'importance du régime sans sel ;
 - d'autre part, le rôle de l'acétazolamide.

Cette dernière drogue entraîne d'ailleurs, au bout de quelques jours, non pas une fuite, mais une rétention sodée et une fuite potassique continue, maintenant le milieu cellulaire en état de dépolarisation.

Tous ces facteurs nous ont permis de préciser certaines données biologiques de l'état de mal épileptique et des états confusionnels post-épileptiques.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MICHAUX

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.	1
-----------------------	---

Chapitre I

LE METABOLISME DE LA CELLULE NERVEUSE

I — LES ÉLECTROLYTES ET LES ÉCHANGES MEMBRANAIRES . .	4
— Les constantes électriques à la surface membranaire . . .	5
— Le rôle des ions Ca^{++} et Mg^{++}	10
a) Calcium	10
1. <i>La spasmophilie</i>	11
2. <i>Les états thymiques</i>	12
3. <i>Les variations ioniques, les mécanismes psychiques</i> . .	12
b) Magnésium	13
1. <i>Rôle catalytique</i>	13
2. <i>Rapport avec les autres cations</i>	13
3. <i>Mg^{++} protecteur cellulaire contre la pénétration de Na^{+}</i>	14
4. <i>Les carences magnésiennes</i>	14
II — LES RÉACTIONS D'EXCITATION ET D'INHIBITION DE LA CELLULE NERVEUSE	15
A. LES RÉACTIONS D'EXCITATION	16
B. LES RÉACTIONS D'INHIBITION	17
III — LES MÉDIATEURS CHIMIQUES	19
A. L'ACÉTYLCHOLINE (Ach)	20
1. <i>Ach liée et Ach libre</i>	21
2. <i>Cholinestérase</i>	21
B. L'ADRÉNALINE ET LA NORADRÉNALINE	23
1. <i>Physiologie</i>	23
2. <i>Conséquences cliniques</i>	26
3. <i>Le syndrome émotionnel</i>	27
C. LA SÉROTONINE	28
1. <i>Synthèse</i>	28
2. <i>Bio-synthèse</i>	29

3. Rôle et mode d'action de la sérotonine	30
4. Rôle de la Réserpine	37
a) à l'état physiologique	37
b) à l'état pathologique	38
1° petites doses de réserpine	39
2° fortes doses de réserpine	40
5. L'Iproniazide	41
6. Sérotonine et Noradrénaline	41
7. Sérotonine et acétylcholine	42
D. SYNTHÈSE SUR LES SUBSTANCES MÉDIATRICES DE LA TRANSMISSION DE L'INFLUX NERVEUX	44
IV — L'ACTIVITÉ MÉTABOLIQUE CELLULAIRE	45
A. LE MÉTABOLISME GLYCOGÉNIQUE	47
a) Glycogénolyse et glycolyse	49
b) Métabolisme de l'acide pyruvique	50
c) Rôle de certains acides aminés	51
d) Conclusion — Le rôle des vitamines	52
B. LES PROTÉINES	55
C. LES LIPIDES	57
V — LE RÔLE DE LA CIRCULATION CÉRÉBRALE	58
VI — CONCLUSIONS	59
I. — Les états d'excitation	60
II. — Les états d'inhibition	61
BIBLIOGRAPHIE	63

Chapitre II

LE MÉTABOLISME DE LA CELLULE NERVEUSE DANS L'EPILEPSIE

— Généralités et hypothèses de travail	73
— Le rôle du potentiel de membrane	73
1° Augmentation importante du potentiel membranaire	74
a) pas de déséquilibre du rapport K/Na	74
b) déséquilibre du rapport K/Na	74
— activité excessive de la pompe à sodium	74
— modifications hormonales	74
2° Diminution notable du potentiel membranaire	75
a) premier stade	75
b) deuxième stade	75
— activité métabolique conservée	77
— activité métabolique diminuée	77
3° Les facteurs ioniques modifiant la perméabilité membranaire	77
a) Calcium	77

b) Magnésium : la déficience et l'excès de magnésium ..	77
c) Conclusion	77
4° Les hypothèses de travail	78
1° Apport excessif de K^+ et Na^+	78
2° Baisse de Ca^{++} et Mg^{++}	78
3° Modifications métaboliques	78
a) Alcalose	78
b) Acidose	78

LES FAITS CLINIQUES

I — LES CRISES PROVOQUÉES	79
A. L'ÉLECTRO-CHOC	79
1. Premier électro-choc	80
2. Une série d'électro-chocs	80
3. Electro-choc et stress	81
B. L'ÉLECTRO-CHOC SOUS CURARE	81
C. CARDIAZOL	82
D. BÉMÉGRIDE	82
1. Elimination potassique faible	83
2. Elimination sodique forte	83
3. Elimination calcique nette	83
CONCLUSIONS	83
Deux groupes de crises :	
1° Celles déclenchées par électro-choc et Cardiazol ..	83
2° Celles déclenchées par le Bémégride	86

II — LES CRISES ÉPILEPTIQUES SPONTANÉES	86
Technique :	
— taux ioniques urinaires	87
— excitabilité neuro-musculaire	87
A. LES BILANS IONIQUES	87
1. Crise épileptique généralisée diurne	87
2. Crise épileptique nocturne	91
3. Absences et équivalents épileptiques sans manifestations musculaires	92
B. L'EXCITABILITÉ NEURO-MUSCULAIRE	93
1. Courbes « de fond »	93
2. Courbes au moment des crises	94

INTERPRETATION DES RESULTATS

A) LES VARIATIONS IONIQUES	94
1° LES CATIONS K^+ ET Na^+	94
A. L'élimination immédiate	95
1) Crises diurnes	95

2) Crises nocturnes	95
a) épilepsie et somnambulisme	95
b) épilepsie et migraine	95
c) absences et crises avec le Bémégride	95
Premières conclusions	95
a) Crise épileptique = fuite sodique	96
b) Variations des taux suivant le caractère des crises	96
B. L'élimination secondaire	96
— Crises diurnes	96
— Crises nocturnes	96
Conclusions générales	97
1) Cellule épileptique et condensateur	97
2) Influence des efforts musculaires	97
— L'importance de l'activité métabolique	100
— L'importance du taux Na^+	100
— L'interférence du métabolisme de l'eau	101
2° LES CATIONS Ca^{++} ET Mg^{++}	103
a) Calcium	103
1) Rôle de l'hyperpnée	103
2) Relations tétanie - épilepsie	104
b) Magnésium	105
Observation d'hypomagnésémie	106
Hypothèses concernant cette observation	108
a) Augmentation de Mg cellulaire	108
Influence de l'apport de SO_4Mg	108
b) Baisse de Mg cellulaire, la plus plausible	109
c) Variations de K^+ et Ca^{++}	109
d) Variations de Na^+	109
e) Conclusions biologiques	109
f) Constatations électriques : excitabilité neuro-musculaire	109
B) LE RÔLE DES MÉDIATEURS CHIMIQUES	110
1° L'ACÉTYLCHOLINE	110
2° L'ADRÉNALINE	112
1) Adrénaline, stress, épilepsie	112
2) Rôle de la Chlorpromazine	112
3) La chlorpromazine chez l'épileptique	113
a) Etat de mal épileptique	113
b) Crise isolée	113
— Premiers jours du traitement	113
— Sevrage	113
3° LA SÉROTONINE	113
1) 5 HT chez les épileptiques	113
2) Rôle de la réserpine et de l'iproniazide	114
C) LES MODIFICATIONS MÉTABOLIQUES	115
1° LES FACTEURS MÉTABOLIQUES CELLULAIRES	115
A. L'équilibre acide/base	115
1) Acidose	116

2) Alcalose	116
3) Epilepsie et équilibre acide/base	117
4) L'équilibre gazeux	117
a) Oxygène en pression	117
b) Anoxie — Le CO_2	117
c) Epilepsie des cardiaques	118
d) Apport excessif de bicarbonate	118
5) Constatations expérimentales	119
6) Rôle de K^+ et Ca^{++}	119
B. <i>Le métabolisme oxydatif</i>	120
C. <i>Métabolisme plastique protido-lipidique</i>	121
1) Les ions NH_3	121
2) Glutamine - acide glutamique	121
D. <i>Etude clinique</i>	122
1) <i>Augmentation du rapport K/Na</i>	122
a) Troubles glycémiques. Généralités	122
b) Hypoglycémie	123
— Carence d'apport	123
— Hyperinsulinisme	123
— Cure de Sakel	123
2) <i>Acidose métabolique</i>	125
a) Acidose diabétique	125
b) Acidose du post-coma insulinique	125
c) Acidose par insuffisance rénale	125
d) Etats de dénutrition	125
e) Insuffisance hépatique	125
— Troubles hépato-vésiculaires	125
— Alcoolisme	126
2° LES FACTEURS ENDOCRINIENS	127
1) <i>La thyroïde</i>	128
2) <i>La cortico-surrénale</i>	129
A. <i>Atteinte cortico-surrénale chez les épileptiques</i>	130
— Insuffisances surrénales	130
a) Expérimentalement	130
b) Cliniquement	130
c) Addison traité	130
d) A.C.T.H. et cortisone	131
— Les hypercorticismes	132
B. <i>Les modifications de la cortico-stéroïdogénèse chez les épileptiques</i>	132
— Expérimentalement	132
— Chez l'homme	133
3° LES PARATHYROÏDES — Le syndrome tétanique	133
A. <i>Epilepsie - tétanie</i>	134
B. <i>La tétanie</i>	135
1) <i>Variations de l'excitabilité dans la tétanie</i>	135
2) <i>Syndrome biologique</i>	135
a) <i>Tétanie aiguë intermittente</i>	135
— Le calcium	135
— Les facteurs modifiant le calcium	135
— Le rôle du potassium	136
— Le rôle du magnésium	137

b) <i>Tétanie chronique hypocalcémique</i>	137
3) <i>Métabolisme neuronique et tétanie</i>	137
4° <i>LES HORMONES GONADIQUES — Hormones sexuelles femelles.</i>	138
A. <i>Epilepsie cataméniale</i>	139
B. <i>Epilepsie et épisodes de la vie génitale</i>	140
— <i>Conclusion concernant le rôle des glandes endocrines</i>	140
D) <i>LA CIRCULATION CERVEALE</i>	140
<i>LE SINUS CAROTIDIEN :</i>	
1° <i>Le syndrome d'hyperréflexivité vagale</i>	141
2° <i>L'infiltration du sinus carotidien</i>	141
E) <i>CONCLUSIONS CONCERNANT LES TROUBLES METABOLIQUES AU COURS DE L'EPILEPSIE</i>	142
<i>LE RÔLE DU PSYCHISME DANS L'ÉPILEPSIE</i>	
1° <i>Epilepsie certaine. Rôle accessoire du psychisme</i>	143
2° <i>Le rôle de l'émotion</i>	144
3° <i>L'influence de l'environnement. Le rôle de la rétine</i>	144
4° <i>Le rôle de la volonté</i>	145
5° <i>La réalité de la crise épileptique</i>	145
<i>La crise névropathique :</i>	145
a) <i>Crise avec perte de connaissance</i>	145
b) <i>Crise avec anomalies cliniques</i>	145
c) <i>Critères bio-électriques</i>	146
— <i>Modifications électriques</i>	146
— <i>Modifications biologiques</i>	147
— <i>Constatations personnelles</i>	147

Chapitre III

L'ÉVOLUTION COMPLIQUÉE DE LA CRISE ÉPILEPTIQUE

I — <i>L'ÉTAT DE MAL ÉPILEPTIQUE</i>	149
A. <i>HYPOTHÈSES</i>	149
1) <i>Les variations ioniques</i>	149
2) <i>Les modifications métaboliques</i>	149
3) <i>Les modifications de la perméabilité membranaire</i>	150
B. <i>FAITS CLINIQUES</i>	151
1) <i>Observation correspondant à un état de surpolarisation.</i>	151
a) <i>Crise isolée</i>	
b) <i>État de mal</i>	
c) <i>Conclusion</i>	
2) <i>Observation correspondant à un état de dépolarisation.</i>	156
a) <i>À l'arrivée</i>	
b) <i>État de mal</i>	
c) <i>Constatation biologique</i>	
d) <i>Conclusion</i>	

C. CONCLUSIONS	159
— Première phase	159
— Deuxième phase de l'état de mal épileptique	160
II — LES PSYCHOSES AIGUES DES ÉPILEPTIQUES	161
A. GÉNÉRALITÉS	161
B. FAITS CLINIQUES	162
— Observation I	162
— Observation II	164
C. SYNTHÈSE	166
D. TRAITEMENT	168
BIBLIOGRAPHIE	168

Chapitre IV

LA THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉPILEPSIE

I — GÉNÉRALITÉS	177
II — LES THÉRAPEUTIQUES A INCIDENCE MÉTABOLIQUE	177
A. LES ANTICONVULSIVANTS CHIMIQUES	178
1) A action sur la région mésodiencephalique	178
2) A action sur le cortex	179
B. LES HORMONES — ANTITHYROÏDIENS — LUGOL — SOMATOTROPHINE — D.O.C.A. — HYDROCORTISONE — HORMONE PARATHYROÏDIENNE — ŒSTROGÈNES	180
C. LES VITAMINES	181
D. LES ACIDES AMINÉS	181
III — LES THÉRAPEUTIQUES A INCIDENCE IONIQUE	181
1° Diminution de l'apport sodé	181
2° L'acétazolamide	182
1) Influence sur l'élimination urinaire des électrolytes et sur l'excitabilité neuro-musculaire	183
a) Chez un sujet non épileptique	184
b) Variation des éliminations chez des sujets non épileptiques	187
c) Chez l'épileptique	189
d) Élimination urinaire horaire	189
2) Acétazolamide + apport sodé	191
3) Acétazolamide + glucose + insuline + ClK	192
4) Acétazolamide + électro-choc	197

3°	<i>Conclusions concernant l'acétazolamide</i>	199
4°	<i>Les résultats chez les épileptiques</i>	200
	Suggestions — Régime désodé ou rétention sodée dans le traitement de l'épilepsie	201
IV	— LES THÉRAPEUTIQUES A EFFET PSYCHIQUE	201
	BIBLIOGRAPHIE	203
	Conclusions.	207

